

# LAVAL MÉDICAL

VOL. 14

N° 8

OCTOBRE 1949

## NÉCROLOGIE

---

### LE DOCTEUR ARTHUR LANGLOIS

---

Le cinq juin 1949, décédait à Québec un chirurgien-dentiste remarquable, un des premiers élèves québécois de l'École moderne en dentisterie, Arthur Langlois. .

Natif de la Grosse-Ile (25 juillet 1872), il poursuit ses études classiques au Séminaire de Québec d'où il sort, en 1893, avec le titre de bachelier ès arts.

Licencié en chirurgie dentaire, le 8 octobre 1897, le docteur Langlois ouvre immédiatement son cabinet de dentiste sur la rue Saint-Jean, pour y exercer sa profession quarante et un ans durant, avec une ponctualité digne de tout éloge, une application constante et un désir persévérant de suivre les derniers progrès de la science dentaire.

Dès huit heures du matin jusqu'à six heures de l'après-midi, vous trouvez Arthur Langlois au poste de travail. Il s'absente tout juste une heure le midi, pour refaire ses forces.

Sa clientèle, il l'a servie dans un cabinet de dentiste plutôt modestement meublé, comme tous les bureaux de ce temps, mais il l'a servie avec haute conscience et parfait dévouement. Peu de praticiens comptent à leur crédit autant d'heures consacrées au service des patients. Son travail, il l'a accompli en majeure partie à une époque où le dentiste recevait peu l'aide des gardes, à une époque où il devait remplir tous

les rôles, celui de technicien dentaire comme celui de teneur de livres, de comptable et de téléphoniste. Les honoraires par trop modiques dont devaient se contenter les professionnels d'alors, vu les ressources fort restreintes de la population, contraignaient les dentistes à de très longues heures de travail et à un *modus vivendi* marqué au coin de l'économie.

En 1902, il épouse mademoiselle Eva Hamel, fille aînée de feu Théofred Hamel. De cette union, naissent trois fils : Marcel, médecin pédiatre ; Antoine, comptable agréé ; Rémy, chirurgien-dentiste ; et trois filles : Charlotte (madame Valmore Bienvenue) ; Justine (madame Renaud Miville-Dechesne) ; et Monique (madame Maurice Royer).

Il laisse ainsi pour lui survivre une famille d'une rare distinction, précieux couronnement d'une vie utile bien remplie.

Sa démarche sans affectation, son accueil simple, son regard limpide et franc reflétaient chez Arthur Langlois, avant même qu'il ne prononce un mot, le professionnel au commerce agréable, au conseil sûr, désintéressé, le professionnel dépourvu de tout mercantilisme.

Causeur agréable, sachant écouter avec intérêt son interlocuteur, il aimait la jovialité, tout en recherchant la conversation sérieuse. Dans les plus vives discussions, il trouvait, pour confondre son adversaire, une réponse toujours courtoise mais doublée d'une logique foudroyante, partage singulier des âmes droites.

Parfait chrétien, animé d'une foi robuste, il a aimé profondément sa religion, sa famille et sa profession ; ce qui lui a valu le respect et la considération de tous.

L'Université Laval le nomme professeur agrégé à la Faculté de médecine en 1922, puis professeur émérite en 1940. En 1944, il devient membre bienfaiteur de Laval.

Chef de Service à la Clinique dentaire à l'Hôtel-Dieu de Québec en 1907, il y commence, en 1923, des cliniques pour les étudiants en médecine.

En 1924, il est nommé chef du Département dentaire de l'Hôpital Saint-Michel-Archange.

De 1924 à 1934, il siège comme membre du Bureau des gouverneurs du Collège des chirurgiens-dentistes de la province de Québec.

De 1930 à 1932, il devient président de ce même Collège. Par une heureuse coïncidence, il remet lui-même, à titre de président, la licence en chirurgie dentaire à son fils Rémy, le 14 mai 1932.

Le Collège des chirurgiens-dentistes le place sur la liste de ses membres honoraires en 1939.

La Société de stomatologie de Québec, qui célèbre, cette année même, son vingt-cinquième anniversaire, le compte au nombre de ses membres fondateurs et de ses membres les plus assidus.

L'intérêt que portait ce confrère au maintien du prestige de sa profession et son désir de le relever, malgré des obstacles quasi insurmontables, nous en trouverons une des nombreuses preuves dans le solide et courageux discours qu'il prononçait devant le Bureau provincial de chirurgie dentaire le 29 mai 1926. Ce discours, en raison de son importance, a été reproduit *in extenso* dans le rapport annuel du Collège des chirurgiens-dentistes (pp. 25 à 29, 1925-27). Il mériterait une nouvelle diffusion parmi tous les membres de la profession. Les jeunes confrères apprendraient qu'on a même accepté à l'étude de la chirurgie dentaire des élèves sortant de la classe de belles-lettres, préférant ainsi le nombre à la qualité des élèves. Renseignés de la sorte, ils comprendraient peut-être davantage la valeur du précieux héritage dont ils ont désormais la garde.

Arthur Langlois s'insurgeait alors avec vigueur contre une nouvelle proposition de la Faculté de chirurgie dentaire de l'université de Montréal, pour ne pas exiger le baccalauréat avant l'étude de la chirurgie dentaire, condition requise cependant par la profession de 1892 à 1920.

Bien qu'on eût accepté des étudiants en chirurgie dentaire sortant de la seconde, puis de la rhétorique, il avait été convenu qu'en 1927, l'université de Montréal exigerait de tout candidat à l'étude de la chirurgie dentaire, le titre de bachelier ou l'équivalent.

Cette nouvelle demande de la Faculté constituait donc un manquement à une promesse solennelle faite à la profession.

Écoutez Arthur Langlois :

« Le temps venu d'exécuter les promesses, l'on a passé outre, comptant, je présume, sur notre vigilance distraite par tant d'autres

difficultés à surmonter. Et l'on nous propose, aujourd'hui, afin de légaliser un manquement à la parole donnée, un projet de loi dont l'objectif ne peut être que celui d'amorcer vers la dentisterie, la jeunesse sans culture suffisante, en la détournant du cours classique dès la fin de la rhétorique. »

Puis stigmatisant la mentalité de certains professeurs, il s'exprimait ainsi :

« Pourtant la profession tient à la conservation de ses privilèges, de ses idéals traditionnels, et déplore, depuis longtemps, la mentalité dans ce milieu où, sans exception, devraient germer les plus nobles aspirations, dans ce milieu vers lequel devrait aller sans amertume et sans défiance, notre filiale affection. »

Paroles pénibles à prononcer mais combien vraies, combien courageuses ! Elles atteignent des personnages tout couverts de décorations et d'honneurs, tant il est vrai que la valeur des hommes ne se mesure pas toujours au nombre de décorations épinglées à leur poitrine.

Pour finir, je détache un paragraphe de sa péroraison tout empreinte de sa droiture :

« Nous terminons bientôt, messieurs, notre terme d'office comme gouverneurs. Allons-nous clore notre tâche en sacrifiant les vieilles traditions respectées de nos précécesseurs ? Allons-nous renoncer à une amélioration garantie par une promesse qui lie l'honneur de l'université de Montréal et soldée par le lourd poids d'une loi rétrograde ? <sup>1</sup> S'en trouvera-t-il parmi vous qui, oublieux de leur devoir envers notre profession, écouteront les conseils de gens mal avisés, subordonneront les intérêts généraux aux intérêts particuliers ? »

Ce discours flétrit une des périodes les plus attristantes qu'ait vécu la profession dans cette province et contient un fort réquisitoire contre cette régression dans la culture exigible des futurs candidats à l'étude de notre profession, régression voulue, disait notre regretté confrère, par un esprit de lucre qui alors animait certains membres de la Faculté de chirurgie dentaire de l'université de Montréal.

1. Loi qui autorisait les élèves sortant de la classe de seconde d'un cours classique, d'étudier la chirurgie dentaire sans autre qualification.



A tout risque, ce vaillant s'est dressé contre toute une équipe de professeurs à courte vue. Il a soutenu le bon combat avec l'appui de l'université Laval — celle-ci tout étonnée qu'il faille combattre une Faculté pour prévenir un abaissement du niveau intellectuel d'une profession.

En plus, il a été secondé par tous ses confrères québécois et une foule d'autres dentistes de cette province. Le Bureau des gouverneurs lui-même adressait une lettre assez sévère à Monseigneur le recteur de l'université de Montréal, le 4 octobre 1926<sup>1</sup>, appuyant les vues d'Arthur Langlois.

La lutte n'en a pas moins été temporairement perdue. Le manquement à la parole donnée par les autorités d'une Faculté dentaire laisse Arthur Langlois et ses amis déconcertés mais résolus de ne pas mettre bas les armes.

Huit ans plus tard, le 13 janvier 1934, Arthur Langlois signait, avec six autres membres du Bureau des gouverneurs, une lettre de démission du Bureau provincial de chirurgie dentaire<sup>2</sup>. Cette lettre raconte comment on avait trompé la profession depuis 1920, en laissant entrer qui voulait à l'étude de la Chirurgie dentaire et se termine ainsi :

« Chers confrères, nous avons voulu servir notre profession avec complet désintéressement. Nous ne doutons pas que vous ayez tenu à faire de même, mais nos idées sur l'autorité d'un Bureau provincial de chirurgie dentaire et le respect que l'on doit exiger de ses règlements sont tellement à l'opposé de l'esprit qui prévaut dans ce milieu depuis un quart de siècle, que nous croyons de notre devoir de ne plus partager la responsabilité d'un Bureau qui persiste dans une voie conduisant fatalement à la perte totale d'une autorité déjà fort compromise. Nous vous prions donc de bien vouloir accepter notre résignation comme membre du Bureau provincial de chirurgie dentaire. »

Nous trouvons là un nouveau geste de crânerie de la part de cet éminent confrère. Lui, ex-président du Collège, démissionner comme membre du Bureau des gouverneurs plutôt que d'accepter un compromis

1. *Rapport du registraire du Collège des Chirurgiens dentistes* pour les exercices 1926-27, et 1927-28, pp. 30, 31, 32, 33, 34.

2. *Rapport du Collège des Chirurgiens dentistes de la province de Québec* (1932-33, 1933-34), pp. 22-25.

qui ratifiait une répudiation d'engagements officiels, quelle noble attitude !

Cette haute lutte pour l'amélioration de la culture chez les dentistes auréolera son nom dans l'histoire de notre profession.

Évidemment, une telle situation ne pouvait durer. Après quelques années, un heureux changement s'opéra à la Faculté. Un nouveau doyen d'une tournure d'esprit bien différente y suscita un nouvel élan vers les sommets, et Arthur Langlois connut tardivement, après qu'une grande épreuve l'eut malheureusement mis hors de combat, un redressement complet à la Faculté de chirurgie dentaire de l'université de Montréal.

Son amour du travail, Arthur Langlois en donnait de nouvelles preuves lorsqu'il fut frappé d'hémiplégie (18 janvier 1938). Dès qu'il retrouva quelque peu l'usage de ses membres perclus, il retourna, tous les jours, pendant neuf ans, avec la même ponctualité que jadis, à son ancien cabinet de dentiste, pour accompagner son fils, le docteur Rémy Langlois.

Bien qu'inapte au travail, il voulait encore vivre dans cette atmosphère de labeur, d'assiduité et de contentement. Il conservait ainsi l'impression de ne pas capituler devant le devoir et de demeurer au poste jusqu'au bout.

Arthur Langlois personnifiait un des humbles et magnifiques gardiens d'une profession qu'il a exercée avec dignité et une inlassable énergie. Il reste un exemple pour nous et les générations montantes. C'est le plus bel éloge que ses confrères puissent déposer sur sa tombe. Nous y joignons une ardente prière et un adieu ému.

Philippe HAMEL.

---

## COMMUNICATIONS

---

### LITHIO-CANCER DE LA VÉSICULE BILIAIRE *VERSUS* ICTÈRE

par

**Henri LALIBERTÉ**

*chef du Service de médecine,*

et

**André MAROIS**

*assistant*

*(Hôpital de l'Enfant-Jésus)*

---

Une vieille femme au visage jaune, les yeux excavés et inquiets, des mains squelettiques retenant un gros ventre ; à ses côtés, un vieillard patibulaire, mèches grises en désordre sur le front, les joues perlées de grosses larmes qui en disaient long sur sa peine ; en face d'eux, le chef de Service lisant à travers les lignes ridées de la vieille tous les stigmates du cancer. Telle était la trinité humaine que, le 10 décembre 1948, le hasard avait rassemblée dans l'ascenseur conduisant au Service de

médecine. De ce trio, il ne reste plus, aujourd'hui, que celui qui écrit cette observation, la vieille est morte d'un lithio-cancer de la vésicule et son vieux, de chagrin ; c'était presque prévu. D'ores et déjà, nous remercions nos collègues, chirurgiens, radiologistes, biochimistes, pathologiste, des services qu'ils ont bien voulu nous rendre.

#### INTERROGATOIRE

Dès son arrivée à l'hôpital, la vieille E. B. racontait ce qui suit à notre interne : « Je viens ici, parce que j'ai mal à la gorge ; j'ai de la misère à avaler et j'ai bien mal au ventre ; je n'en peux plus. » C'est à grande peine que nous apprenons qu'avant juillet 1948 elle avait eu, de temps à autre, des coliques dans le ventre ; retenons tout de suite qu'il s'agit de coliques biliaires. Elle dégringole d'un escalier et, peu après, elle ressent de la douleur à l'hypochondre droit ; peu à peu, elle perd l'appétit, digère mal ; son ventre augmente de volume, ses forces la trahissent, son teint jaunit. Bref, elle est forcée de consulter son médecin qui nous l'adresse. Elle a eu onze enfants, bien facilement, dit-elle, « aucun dérangement », à part ses coliques.

#### EXAMEN

Deux jours après son entrée, en faisant la tournée clinique, nous reconnaissons la vieille de l'ascenseur et, au pied de son lit, son époux éploré.

L'apparence de la malade est franchement médiocre ; maigre, plicatures, air souffrant, rides profondes, peau sèche et ictérique ; bref, elle n'a pas la mine d'une personne en bonne santé. Les conjonctives sont sub-ictériques, la langue framboisée se promenant avec gêne sur une dentition et des gencives en mauvais état. L'amygdale droite est turgescente, le pharynx est œdématié, le doigt perçoit une grosse adéno-pathie cervicale du même côté. La thyroïde est normale. Le pouls est rapide, misérable, la tension artérielle est à 135/70, les artères sont indurées. Le cœur est très gros et, à la pointe, on constate une insuffisance mitrale que l'on retrouvera, plus tard, à l'autopsie.

Les poumons sont normaux, sauf à la base droite qui est submate. Sur le thorax, un latic de veines collatérales. L'abdomen est volumineux, tendu, mat, fluctuant. Une paracentèse en soutire plus de 2,000 centimètres cubes de liquide ambré. Celui-ci contient 6 gr. 50 d'albumine au litre et, après une inclusion, on y voit « un grand nombre de polynucléaires désagrégés, quelques cellules endothéliales, aucune cellule suspecte de malignité ». (*Docteur Carlton Auger.*)

Le ventre, ainsi dégagé, l'exploration est plus facile. Le foie n'est pas gros ; sa surface est un peu irrégulière, dure, douloureuse. Sous le foie, zone vésiculaire, une tumeur saillante, ovoïde, mate, dure, douloureuse, peu mobile. La tumeur a la forme d'une grosse poire dont la pointe se continue sous le foie. Le palper ne donne pas le grincement pierreux, mais le carrefour est douloureux. Le pancréas et la rate sont imperceptibles. Le péritoine n'est pas bosselé. Les organes pelviens, sans anomalie, baignent dans l'ascite résiduel. Les lombes sont normales, de même que les urines. Il y a œdème à godet aux membres inférieurs. Disons, tout de suite, que la malade est subfébrile. Son sang montre de la polynucléose, 13,800 globules blancs, de la neutrophilie à 90 pour cent. La cholestérinémie, l'azotémie, la glycémie sont normales. La réaction de Bordet-Wassermann est négative.

En résumé, nous étions en présence de la triade suivante :

- 1° Un ictère sans rétention totale ;
- 2° Une tumeur, zone vésiculaire, appendue à un petit foie ;
- 3° Une ascite libre.

Le tout évoluant, depuis cinq mois, chez une vieille de soixante-quinze ans.

A cette triade devait s'ajouter, en quelques jours, des hématomèses avec melæna ; l'une des hématomèses devait être mortelle. C'est un syndrome qu'on rencontre souvent en pratique journalière, mais qui correspond à des entités cliniques bien différentes. Selon nous, c'est là le point important, parce qu'il va nous forcer à faire un diagnostic différentiel d'abord, puis probable et à déterminer le traitement tant désiré.

## DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

1. *La jaunisse*

Nous avons interprété la jaunisse assez facilement. Nous avons rejeté l'ictère par rétention totale, faute de ses éléments essentiels : bilirubinémie, absence de selles décolorées, mais présence de pigments biliaires dans les urines. Notre vieille était jaune, mais elle était de couleur paille, en même temps. Bien sûr, qu'elle n'avait rien du syndrome d'angiocholite aiguë ou du catarrhe chronique ! L'angiocholécystite sera considérée un peu plus loin. L'ictère hémolytique congénital ou acquis manquait de ses supports usuels : fragilité globulaire, splénomégalie, hémorragies muco-tégumentaires, etc. Plus tard, les hématomés et le melæna, assez fréquents au cours de l'ictère, ont été reliés au syndrome tumoral.

*Hépatite :*

Cet ictère aurait pu trouver sa source dans une hépatite, une cirrhose ; mais c'est en vain que nous avons cherché de ce côté. Bref, cette petite jaunisse n'était pas la maladie, mais un élément du syndrome lié, lui aussi, à la tumeur.

2. *L'ascite*

Même raisonnement pour l'ascite. Ce liquide informe et libre dans une cavité silencieuse n'était qu'un figurant. Avec les anamnèses et l'examen, il ne pouvait pas être question de kyste, de péritonite, de sérite quelconque. Le liquide était à mi-chemin entre un exsudat et un transsudat. Pour nous, l'épanchement péritonéal, tout comme la petite jaunisse, l'hématémèse et la melæna étaient des satellites de la tumeur. C'est elle qui retenait toute notre attention. Nous avons donc à déterminer s'il y avait tumeur, c'est-à-dire néoformation et, dans l'affirmative, à l'identifier.

3. *Tumeur*

Était-ce une masse passagère ou permanente ? Cette masse, nous pouvions la palper en utilisant toutes les techniques d'examen, elle était

toujours là, à la même place, avec les mêmes caractères. Elle pouvait fort bien faire partie du foie : petit kyste, abcès ou nodule.

a) Le kyste fut rejeté d'emblée. Un kyste ne donne pas, généralement, l'ictère, les hémorragies digestives, l'ascite et ne conduit pas à la cachexie particulière à notre malade. Il y a bien le flot, mais notre malade avait de l'ascite.

b) L'abcès collecté dans le foie ou dans la vésicule devait sérieusement nous retenir ; la vieille était subfébrile, peut-être depuis son traumatisme ; sa leucocytose était à 13,500 et dans son liquide d'ascite il y avait une réaction inflammatoire, « des polynucléaires dégénérés », nous a dit le docteur Auger, et le petit ictère par hépatite secondaire ; tout cela aurait tenu dans la main. Mais pourquoi la circulation collatérale thoracique, l'ascite considérable se reproduisant très vite et les hématomés sans dyscrasie sanguine ?

c) Une cholé-lithiase suppurée expliquait beaucoup du syndrome, mais pas tout à fait assez bien, nous le verrons plus loin.

d) Le cancer de l'angle hépato-transverse ? Chez elle, aucun signe colitique, soit alternance de diarrhée ou de constipation, ni rétrodistension, ni occlusion intestinale.

e) Le cancer nodulaire primitif ou secondaire ? L'adéno-cancer, si bien étudié, récemment, encore par nos amis Lemieux et Drouin, a été rejeté après mûre réflexion. Chez notre malade, le foie était trop petit.

### *Tumeur vésiculaire*

Pour nous cette tumeur ovoïde, dure, mate, à contours inférieurs très délimités, à sommet caché sous la face inférieure du foie, ne pouvait être que la vésicule biliaire surdistendue ou néoplasiée. Sans tarder, nous avons envisagé l'hypothèse :

1° D'une mucocèle ou d'un iléus biliaire ; dans ces cas, la tumeur est plus dépressible et ne donne pas le syndrome présenté par notre malade.

2° D'un hémocholécyste infecté post-traumatique. On se rappelle que la vieille avait fait une chute dans un escalier et qu'à partir de ce moment, elle alla de mal en pis. Plusieurs observations de ce genre ont été rapportées dans la littérature médicale, mais il nous semble qu'en



cas d'hémocholécyste la patiente aurait remarqué très tôt cette tumeur. L'infection secondaire aurait attiré l'attention avec ses douleurs très vives, ses accès fébriles plus importants, son point de côté costo-diaphragmatique, ses vomissements, etc. De plus, cette collection purulente évoluant avec épanchement, nous aurions eu une péritonite aiguë secondaire qui, sans intervention ni antibiotique, aurait réglé l'affaire en quelques jours. Là encore, si plausible que fût une tumeur par hémocholécyste infecté ou non, des points de repère, basés sur l'analyse soignée de chaque élément, nous ont laissés insatisfaits.

3. Une cholélithiasé? Bien que cette hypothèse ait pu être supportée par les coliques racontées par notre vieille et malgré que la cholélithiasé puisse s'accompagner d'angiocholite, d'ictère et même d'infection, ce diagnostic n'expliquait pas l'amaigrissement, la circulation collatérale thoracique, le ganglion cervical, l'ascite évoluant lentement, torpissement, et moins encore les hématoméses répétées.

4. Il restait à accepter une lithiasé vésiculaire infectée sur laquelle se développait un cancer, ce qui explique le titre de *Lithio-cancer de la vésicule avec ictère*.

Donc, la nature de cette tumeur devait être maligne ; elle avait métastasé au foie dont la surface était irrégulière, puis à la base pulmonaire droite voilée et sub-mate, au médiastin et même au cou, ce qui explique le ganglion, la gêne à la déglutition, la circulation collatérale mammaire ; peut-être même à l'estomac. Ainsi, on expliquait les hématoméses répétées qui survinrent pour la première fois après son admission à l'hôpital et dont elle finit par mourir.

Je tiens à remercier mon collègue Marois qui a rédigé la revue générale de la question.

#### HISTORIQUE ET FRÉQUENCE

D'après Cooper, l'étude du cancer vésiculaire remonte à Maximilien Stoll, de Vienne, alors que celui-ci publie, en 1777, deux cas authentiques, avec autopsie à l'appui, de cancer de cet organe. Le premier malade de Stoll constituait un cas peu banal à cause du siège de sa vésicule ; en effet, celle-ci occupait l'hypochondre gauche, le malade étant porteur d'un *situs inversus*. En 1786, Hallé en rapporte un troisième cas.

De 1800 à 1860, dix-huit cas sont rapportés, dont la moitié entre 1800 et 1850, et l'autre moitié, durant les dix années subséquentes.

Dans les dix années qui suivent, on en relève quinze observations. En 1870, Ferdinand Villard publie une étude détaillée de vingt-six cas. Dix-neuf ans plus tard, c'est Musser qui apporte sa contribution et, en 1890, Courvoisier consacre un chapitre exclusivement au cancer de la vésicule. Finalement, Ames, en 1894, publie son traité. A partir de ce moment, le cancer de la vésicule biliaire cesse d'être une rareté.

Depuis 1900, de nombreux auteurs se sont occupés de la question, parmi lesquels on relève les noms de Robson, Cotte, Mayo, Quénu, Illingworth et de nombreux autres. Cooper estime à deux mille les cas de cancer vésiculaire qui ont été mentionnés dans la littérature médicale jusqu'à il y a une dizaine d'années.

D'une façon générale, on donne au cancer de la vésicule la cinquième ou sixième place en fréquence parmi les cancers du tube digestif. D'après Ewing, Erdman, et Kaufman, ce même cancer constitue 5 à 6 pour cent de tous les cancers observés au cours des nécropsies. Au *New-York Hospital*, de 1915 à 1935, 2,941 autopsies ont été faites. De ce total, on relève 18 cancers de la vésicule, soit 0.61 pour cent comme fréquence à l'autopsie. De son côté, Maccarthy, après avoir examiné 4,998 vésicules, en trouve 24 qui sont cancéreuses, soit 0.5 pour cent.

La fréquence chirurgicale est un peu plus variable, quoique sa moyenne soit sensiblement la même. Suivant les statistiques considérées, celle-ci varie de 0.5 à 6.5 pour cent. Suivant Greenlee, la fréquence moyenne chirurgicale, c'est-à-dire celle qui est en relation avec le nombre de vésicules enlevées chirurgicalement, est d'environ 2 à 3 pour cent.

A la clinique Lahey, Marshall et Morgan rapportent sur 1,336 cas d'affections vésiculaires observées de 1928 à 1937, une fréquence de 1.4 pour cent. On cite des chiffres aussi variables que 2.3 pour cent (Smithies) et 6.7 pour cent (Erdman).

Sur 405 opérations vésiculaires, Mayo trouve une moyenne de 5 pour cent. De 1910 à 1927, à la clinique Mayo, on a examiné 14,978 vésicules enlevées chirurgicalement et on en a trouvé 89 qui étaient cancéreuses, ce qui donne un pourcentage de 0.59.

Judd et Gray, sur un total de 22,365 vésicules trouvent 15,422 cas de lithiase et 312 de cancer ; 212 de ces tumeurs siégeaient dans la vésicule elle-même et 100 dans les canaux biliaires. Cela donne une fréquence de 1.4 pour cent, si l'on englobe tous les cancers et de 0.9 pour cent, si l'on exclut les cancers des canaux. Gray souligne que la fréquence du cancer vésiculaire a tendance à diminuer, depuis ces dernières années, en raison du traitement chirurgical précoce que l'on fait maintenant dans les affections de cet organe.

Le cancer de la vésicule occupe une place importante dans le groupe des tumeurs malignes observées chez la femme, puisque Kaufman établit sa moyenne de fréquence à près de 10 pour cent.

D'autre part, on trouve, d'après Ewing, quatre ou cinq cancers vésiculaires chez la femme contre un chez l'homme ; c'est l'inverse pour le cancer des canaux biliaires qui est plus fréquent chez l'homme. L'explication est celle de l'étiologie du cancer des voies biliaires, la cholécystite calculeuse étant beaucoup plus fréquente, chez la femme, et la lithiase des canaux biliaires l'étant plus chez l'homme.

Quant à l'âge, c'est celui du cancer en général ; on en a cependant observé aux deux extrémités de la vie. Généralement, il s'agit d'individus ayant plus de quarante ans et, surtout, d'individus dans la cinquantaine. Il est intéressant de noter, comme le souligne Cooper, que l'âge des cholécystites précède d'une dizaine d'années celui des transformations malignes, ce qui est sans doute en relation avec l'étiologie spéciale au cancer de la vésicule.

#### ÉTIOLOGIE

1. *La cholélithiase.* De 60 à 100 pour cent des vésicules cancéreuses, suivant les statistiques considérées, contiennent des calculs. La relation de cause à effet qui existe entre la cholélithiase et le cancer est, aujourd'hui, universellement admise, surtout depuis les travaux d'expérimentateurs, comme Kazama qui, en 1922, produisit des cancers vésiculaires par introduction de corps étrangers solides dans des vésicules d'animaux. C'est d'ailleurs ce qui donna à Carnot l'idée du terme « calculo-cancer » maintenant consacré par l'usage.

Le pouvoir de prolifération de la muqueuse biliaire irritée est un fait incontestable ; la constatation des épaissements épithéliaux et des papillomes secondaires à la présence de corps étrangers dans la vésicule le prouve amplement. Cependant, cela n'explique pas tout, car de nombreux lithiasiques ne deviennent jamais cancéreux : d'après Ewing, un peu plus de 5 pour cent de tous les malades porteurs de calculs développent éventuellement un cancer. Quelque chose nous échappe encore dans ce domaine, comme d'ailleurs en tout ce qui touche au cancer.

Certains ont attaché de l'importance à la radio-activité des calculs biliaires ou à leur teneur en une prétendue substance cancérogène ; Burrows a prouvé que cette substance était inexistante ou, pour le moins, sans effet.

2. *L'infection.* Elle est à peu près constante dans les vésicules cancéreuses ; elle accompagne ou non la cholélithiase et constitue un facteur causal important.

3. *Les papillomes.* Ils attestent sans doute le pouvoir prolifératif de la muqueuse, mais on peut rarement les considérer comme des lésions précancéreuses, car il semble qu'ils subissent très rarement la transformation maligne. On ne doit pas oublier que les hyperplasies de la muqueuse coexistent le plus souvent avec la cholélithiase ou la cholécystite simple, deux facteurs que l'on ne doit pas négliger comme cause du cancer, même dans ces cas.

#### LIEU D'ORIGINE

Le plus souvent, le cancer de la vésicule prend naissance, soit au col ou près du col, soit à la région fondique ; l'irritation causée par les calculs, quand la vésicule se contracte pour évacuer son contenu, porte plus sur les extrémités de l'organe que sur ses parois latérales, ce qui explique les lieux d'élection du cancer. C'est là l'opinion de Cooper et cette opinion est généralement admise.

#### ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'anatomie pathologique distingue trois types principaux de cancer de la vésicule :

1° *L'adéno-cancer*, le type le plus fréquent ;

(6)

2° *Le cancer à cellules squameuses*, le moins fréquent, et qui représente un certain degré de métaplasie de la muqueuse vésiculaire ;

3° *Le cancer mixte*, qui associe les deux premiers groupes. Il est entendu qu'en plus des constatations relatives à la tumeur elle-même, l'examen nécropsique conduira à des constatations accessoires ; on notera, tantôt la présence de pus dans la vésicule, tantôt du pus et des calculs, tantôt des calculs seuls, parfois une hématoçèle vésiculaire ou hémocholécyste ; tel est le cas qui est cité par Quénu et Masseboeuf, et qui est peu banal à cause de l'association hémocholécyste-calcul-cancer. Ces cas d'hémorragie enkystée dans la vésicule sont très rares. A la rigueur, ils peuvent se produire sans cancer, puisque la condition primordiale de leur formation est l'obstruction des canaux biliaires ; or, celle-ci peut relever de la seule présence d'un calcul.

Disons tout de suite que, avant d'en arriver au diagnostic de lithio-cancer, nous avons demandé une cholécystographie et une pneumographie dont voici les rapports :

*Cholécystographie :*

Vésicule non opacifiée.

Sandstrohm : vésicule non opacifiée.

*Poumons :*

*Poumon droit.* Hile fibrosé et présentant des calcifications. Foyer atélectasique transversal, à la base, avec surélévation de la coupole diaphragmatique. Multiples calcifications anciennes disséminées dans le tiers inférieur de la plage pulmonaire. Scissure visible « cravatant » le tiers moyen.

*Poumon gauche.* Aspect voilé de la base. Calcification et fibrose au hile et le long du médiastin supérieur. Calcification de la paroi de la crosse aortique.

*Radioscopie du médiastin :*

Aspect fortement chargé des hiles, particulièrement à droite, se dissociant du médiastin. La portion ascendante de l'aorte est un peu

élargie. L'hémi-diaphragme droit est aplati et très dense et ne présente à peu près pas de mobilité. Présence de nombreuses taches calcifiées. Augmentation de volume de l'ombre hépatique qui descend jusqu'à la crête iliaque et déborde, à gauche, vers l'hypochondre.

Noter la présence de calcifications de nature indéterminée dans la projection de l'hypochondre gauche. (Anévrysme probable artériosccléreux de l'artère splénique). Aspect calcifié de l'aorte abdominale et déviation de celle-ci vers la gauche. (Docteur Henri LAPOINTE.)

#### *Endoscopie du péritoine :*

Masse dure bosselée — grosse comme un pamplemousse, — attachée à la face inférieure du lobe droit et adhérente au péritoine pariétal antérieur. Pas de métastases vues au lobe gauche ni au niveau de la partie du lobe droit qui a pu être examinée. Ascite, environ 3,000 c.c. L'ensemble de la tumeur et de l'épiploon qui la recouvre en grande partie ont, à certains endroits, un aspect néoplasique. Un morceau d'épiploon a été enlevé pour biopsie. » (Docteur H. BEAUDET.)

« Le fragment examiné présente une épiploïte chronique atrophante, sans trace de cellules néoplasiques dans les tissus examinés. »

(Docteur Carlton AUGER.)

#### *Résumé :*

Les anamnèses et les examens, les coliques biliaires antérieures, la douleur à la déglutition, le ganglion cervical, la tumeur sous-hépatique, l'ictère, le gros ventre ascitique, l'amaigrissement, les hémorragies, etc., tout formait un ensemble de symptômes qui rendait le diagnostic évident, de telle sorte que l'absence d'un symptôme importait à ce diagnostic de syndrome de lithio-cancer. L'état de notre malade nous défendait de recourir à la chirurgie. Jusqu'à la fin, le Service de médecine sera réduit à l'emploi des palliatifs. D'ailleurs, la fin ne peut pas se faire attendre bien longtemps, car la vieille vomit et saigne de son tube digestif. Elle rejette une grande quantité de sang et elle finit par mourir de ces hémorragies exactement un mois après son entrée à l'hôpital. La permission de faire l'autopsie nous a été donnée et le docteur Auger

constate ce qui suit : « Cadavre d'une femme âgée ; cachexie marquée ; abdomen ballonné ; œdèmes malléolaires. »

*Thorax :*

*Cœur.* Dilatation des deux oreillettes et atrophie assez marquée des parois ventriculaires, sans lésions valvulaires, sauf une légère sclérose de la mitrale. Sclérose modérée des coronaires.

*Aorte.* Légère athéromatose.

*Plèves.* Épanchement citrin bilatéral, d'environ 200 c.c.

*Poumons.* Stase marquée. Foyer de Küss au lobe inférieur droit et, à la partie postérieure de ce lobe, présence d'un nodule ovalaire, ferme, d'environ 3 cm. de diamètre et de même coloration rouge foncé que le parenchyme voisin.

*Médiastin.* Nombreux petits ganglions anthracosiques.

*Abdomen :*

*La cavité péritonéale* contient environ 2,000 c.c. de liquide citrin limpide. Le foie est petit (1,250 gr.), brunâtre, à surface granuleuse et parsemée de nodules blanchâtres, très fermes (métastase).

*La vésicule* contient de nombreux calculs à facettes et du pus ; la région du col est envahie par du tissu néoplasique nacré qui se continue dans le parenchyme hépatique. Tout le carrefour, l'arrière-cavité des épiploons, le pylore, le duodénum et une partie du transverse, sont envahis par un processus néoplasique et purulent avec délimitation de plusieurs grosses logettes qui contiennent des calculs biliaires et d'où l'on retire presque 500 c.c. de pus. Il y a une fistule au niveau du transverse.

*Le grêle* est libre et il y a, dans la séreuse d'une des premières anses jéjunales, un nodule blanchâtre ayant un diamètre d'un centimètre (métastases).

*L'estomac* présente une muqueuse atrophique et il y a plusieurs larges ulcérations (4 et 2.5 cm.) superficielles et à bords taillés à pic, dans la région préantrale.

*La rate* est recouverte de membranes fibrineuses.



*Le pancréas* présente, sur le bord supérieur de la tête et du corps, quelques ganglions métastatiques.

*Les surrénales* sont sensiblement normales.

*Reins* (droit, 120 grammes ; gauche, 90 grammes). Surface grisâtre ; décapsulation facile. Les reins sont parsemés de petits kystes.

*L'utérus* est atrophique.

*Ovaires*. Du côté droit, kyste séreux ovalaire de 8 cm. de diamètre.

*Trompes*. Kyste para-ovarien gauche de 2 cm. de diamètre.

#### EXAMEN HISTOLOGIQUE

Adénomes, en partie vésiculaires, en partie microvésiculaires de la thyroïde.

Épithélioma glandulaire à point de départ probablement vésiculaire avec envahissement, de proche en proche, du foie, du duodénum et du transverse et métastases au foie, aux ganglions et à la séreuse péritonéale du grêle et même de l'utérus. Dégénérescence graisseuse modérée du foie. Ulcères aigus superficiels de l'estomac.

Kyste séreux d'origine probablement germinative de l'ovaire droit. Stase pulmonaire avec un foyer d'infarctissement hémorragique et artériosclérose assez marquée des artères pulmonaires. Les reins contiennent quelques petits kystes séreux simples. (Docteur Carlton AUGER.)

Ainsi donc, selon notre hypothèse, la vésicule contenait des calculs biliaires et un cancer avec métastases. Nous nous sommes trompés dans l'interprétation des hématémèses. L'estomac n'était pas encore cancérisé, le poumon droit non plus.

Cette observation, jointe à beaucoup d'autres, aura peut-être le mérite de rappeler les notions suivantes qui sont fondamentales dans la lutte contre le cancer :

1° Un passé inflammatoire et surtout lithiasique peut être souvent l'annonce d'un cancer vésiculaire ;

2° Si, dans la pratique courante, l'ictère, le gros foie, la tumeur sous-hépatique plus ou moins douloureuse, ne sont pas toujours dus au cancer, il faut y songer et mettre tout en œuvre pour faire accepter au

malade l'idée d'une intervention précoce : c'est l'unique moyen de dépistage et de guérison radicale ;

3° Puisque 10 pour cent environ des malades du quadrant supérieur sont des biliaires lithiasiques et qu'environ 10 pour cent des cholécystes calculeux finissent par se Cancériser, il est de première importance de conseiller une cure chirurgicale précoce ; ainsi, on préviendra la répétition de coliques hépatiques, des dommages graves à la glande, une perte économique-sociale et un cancer irréparable.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. CECIL, Textbook of Medicine, Saunders, 1948.
  2. COOPER, W., Carcinoma of the gall bladder, *Archives of Surgery*, **35** : 431, 1937.
  3. DELBET, P., et GODARD, H., Inclusion de calculs biliaires humains dans la vésicule chez le cobaye, *Bull. de l'Ass. fr. pour l'étude du cancer*, 347, 1928.
  4. GREENLEE, Primary carcinoma of the gall bladder, *Archives of Surgery*, **42** : 598, 1941.
  5. GUÉNU, J., et MASSEBŒUF, A., Un cas d'hémocholécyste calculeux et cancéreux, *Presse médicale*, 462, 1941.
  6. LEBEL, M., Perforation d'une vésicule cancéreuse après l'épreuve de Meltzer-Lyon, *Annales d'anatomie pathologique*, 200, 1934.
  7. RABINOVITCH et collaborateurs, Squamous cell carcinoma of the gall bladder, *Surg., Gynec. & Obstet.*, **52** : 831, 1931.
  8. ROCHET, P., Hémocholécyste par cancer de la vésicule biliaire simulant une cholécystite aiguë, *Lyon chirurgical*, **38** : 613, 1943.
  9. SHEINFELD, W., Cholecystectomy and partial hepatectomy for carcinoma of the gall bladder with local liver extension, *Surgery*, **22** : 48, 1947.
  10. STARR-JUDD et GRAY, H., Carcinoma of the gall bladder and bile ducts, *Surg., Gynec. & Obstet.*, **55** : 308, 1932.
  11. WEBBER, I. M., Grades of malignancy in primary carcinoma of the gall bladder, *Surg., Gynec. & Obstet.*, 756, 1927.
-

## DE LA SALLE DE RÉTABLISSEMENT DANS UN HOPITAL

par

Bernard PARADIS

*Anesthésiste à l'Hôpital des Vétérans  
et à l'Hôpital Saint-François-d'Assise*

---

Permettez-moi de revenir à quelques années en arrière, au temps où il n'y avait pas ou trop peu d'anesthésistes, afin d'analyser l'état d'esprit d'un malade qui devait être opéré. Ce patient devait subir une opération d'urgence et, dans ce cas, il n'avait pas le choix ; on hésitait peut-être à l'opérer par crainte du choc opératoire. Dans d'autres cas l'intervention n'était pas urgente, mais il devait subir une opération à laquelle il se soumettait bien à contre-cœur. Il avait peur dans tous les cas, et non sans raison, de mourir dans cette chambre mystérieuse et tragique qu'était pour lui la salle d'opération ou de ne jamais reprendre conscience à son retour dans son lit. Si, heureusement, il s'éveillait, en plus des douleurs normales de l'opération, il était convaincu qu'il serait malade, qu'il aurait des nausées et des vomissements, qu'il tousserait, qu'il aurait la soif de Tantale et il se voyait immobilisé pour longtemps sur un lit de souffrance. Qui devait l'endormir et le surveiller après son opération ? Son chirurgien, évidemment. Mais, le chirurgien a beaucoup à faire et il ne peut être constamment auprès d'un seul patient, quand tant d'autres ont besoin de ses soins. C'est pourquoi, actuelle-

ment, la chirurgie, comme la médecine, est sortie de son isolement, pour s'orienter vers une médecine et une chirurgie de collaboration. La guerre a donné l'esprit d'équipe aux médecins. Toute une équipe de personnes qualifiées, médecins, infirmières, infirmiers, techniciens, sont constamment mobilisés pour tout acte chirurgical. L'opération est préparée avec soin ; elle se fait dans un milieu idéal. Mais, immédiatement après l'opération, ce beau travail doit se continuer. Et nous voyons alors une innovation : l'utilisation d'une chambre qu'on a convenu d'appeler de différents noms : la salle de rétablissement, la salle de réveil ou, encore, la salle de réanimation.

Qu'est-ce que cette innovation ? Quelle peut être son utilité ? Et comment doit-on l'organiser si l'on veut qu'elle soit réellement utile ?

1. La salle de rétablissement est, dans un hôpital, un local spécial où un personnel entraîné prend tous les moyens nécessaires à assurer le retour d'un patient à son état normal et surveille le recouvrement de sa vie organo-végétative et de ses facultés. On s'y occupe, tout particulièrement, des opérés, mais on prend également soin des intoxiqués, des grands choqués, des brûlés, des traumatisés, des comateux. Son personnel spécialisé est sur le qui-vive, prêt à traiter immédiatement tous ces cas, à les sortir de leur coma ou de leur choc, avant de les renvoyer au Département ou au Service médical qui prendra soin d'eux dans l'hôpital.

2. Son utilité est donc évidente. La chambre de rétablissement a des avantages au point de vue *médical*, comme au point de vue *économique*, et au point de vue *légal*.

a) *Avantages médicaux.* L'utilisation de cette salle prévient de multiples accidents qui peuvent survenir après une opération ou après des accidents. Ces troubles peuvent être physiopathologiques, d'ordre respiratoire, circulatoire ou nerveux ; accidents traumatiques : ils peuvent apparaître après des traumatismes ou relever d'accidents vasculaires.

Revenons au malade dont je viens de parler. Le patient a subi son opération. On le couche alors rapidement sur une civière. L'infirmier qui doit le conduire à sa chambre s'est muni d'un petit bûcher et d'une

serviette et il part avec son malade, il parcourt les corridors et se rend jusqu'à l'ascenseur. Il ne peut pas observer facilement le comportement de l'opéré dont il ne connaît guère l'état et qu'il ne peut pas, naturellement, traiter médicalement. Le patient peut obstruer ses voies respiratoires, il peut commencer à se cyanoser. Si l'opéré vomit, l'infirmier ne peut faire plus que d'essuyer la figure du malade. On couche le malade dans son lit et il arrive souvent que, pour ce faire, l'infirmier ne trouve personne qui puisse l'aider efficacement. Un patient anesthésié est une masse inerte qui se transporte difficilement. L'opéré commence à avoir des nausées et du hoquet. On le couche sur le côté. Cependant, sa tête est trop ou pas assez en extension ; elle n'est pas selon l'axe de sa colonne, mais en flexion latérale forcée. Son bras est comprimé, de même que sa jambe inférieure. L'infirmière prend le pouls de son malade, avant d'essayer de remédier à l'obstruction respiratoire ; elle le voit bleuir ; elle sent que son pouls est faible et qu'il va vraiment plus mal. Vite, elle fait appeler le médecin. L'interne arrive, au bout de quelque temps, il donne un stimulant cardiaque et le mal est fait. Le patient ne succombera probablement pas, mais sa convalescence sera plus longue et sa maladie, plus débilitante. La voie est ouverte aux complications.

J'ai exagéré les défauts que l'on peut remarquer dans nos Services de chirurgie, je l'admets. Mais, cependant, plusieurs chirurgiens ont vu mourir, sans qu'il soit de leur faute, des patients qui ont succombé à une obstruction respiratoire en revenant à leur lit et d'autres qui ont fait, immédiatement après l'intervention, des complications qu'on a jugé inévitables et qu'on a attribuées à un choc incurable.

Tout opéré est une proie très facile pour les complications respiratoires et traumatiques. On néglige trop souvent les accidents traumatiques qui sont dus aux mauvaises positions où gisent des patients endormis. Ainsi, une flexion, une extension ou une rotation exagérées de la tête et du cou qui durent trop longtemps, depuis la fin de l'opération, par exemple, jusqu'au réveil, peuvent produire des torticolis, des douleurs musculaires, voire des subluxations d'une vertèbre cervicale, tout spécialement chez le patient qui est âgé. L'on a aussi vu des brûlures causées par des sacs ou des bouteilles d'eau chaude qui ont été oubliées

dans le lit du patient endormi. En plus des multiples douleurs musculaires et ligamenteuses résultant des postures mauvaises, il peut se produire des compressions des nerfs dont les effets varieront de la diminution de la force musculaire à l'anesthésie, à l'hyperesthésie et à la paresthésie. Ces troubles, évidemment, sont passagers et guérissent, mais ils sont tout de même désagréables. Le plexus brachial est le plus exposé aux troubles de compression ou d'élongation. Ces troubles peuvent être dus : 1° soit à une abduction et à une extension du bras qui force la clavicule à comprimer le plexus sur la première côte ; 2° soit à une déviation et à une extension latérale de la tête, quand l'épaule est déprimée — et c'est le cas d'un patient qui reste couché sur le côté, sans oreiller sous la tête, cette dernière n'étant pas en ligne avec le thorax, mais en extension latérale de 45 degrés souvent ; 3° soit, encore, au bras qui tombe et fait ainsi saillir la première côte, de telle sorte que les nerfs qui passent sur cette côte sont sous tension et souffrent d'élongation et de compression. Je ne cite que quelques exemples où le plexus brachial peut être traumatisé. Il en est de même pour tous les autres nerfs, lorsque l'opéré demeure assez longtemps dans une position traumatisante.

Toutes ces complications respiratoires, circulatoires, vasculaires et traumatisantes peuvent être évitées par l'usage de la salle de rétablissement.

b) *Le point de vue économique.* Le personnel de l'hôpital se trouve par le fait même diminué et l'instrumentation requise pour les soins postopératoires, au lieu d'être disséminée dans chaque salle de chirurgie, est au grand complet dans la salle de rétablissement. En gardant ainsi tous les opérés dans la même salle où tous les traitements peuvent être faits rapidement, l'on diminue de 80 p. cent le personnel hospitalier et c'est dire que deux personnes font l'ouvrage de dix éparpillées dans les salles de malades. Donc, une seule équipe de techniciens munie de toute l'instrumentation nécessaire peut faire le travail que l'on assigne d'habitude au personnel de plusieurs salles.

c) *Le point de vue légal.* L'hôpital qui a une salle de rétablissement se met à l'abri des poursuites, peu fréquentes en notre ville présentement, mais toujours possibles, un jour ou l'autre.

3. L'organisation de la salle de rétablissement est très simple. Notre hôpital, ayant cent lits consacrés à la chirurgie et, en moyenne,

soixante interventions majeures par mois, nous trouvons suffisante notre salle de trois ou quatre lits. On y trouve tout l'appareillage nécessaire pour l'oxygénothérapie, les transfusions de sang et le traitement du choc. Le personnel comprend une infirmière et un infirmier spécialement entraînés à donner les soins postopératoires et les soins d'urgence et un technicien en oxygénothérapie. Pour la nuit, une équipe aussi qualifiée succède à la première. La direction de ce personnel est confiée à l'anesthésiste qui est responsable de tout ce qui se fait au point de vue médical dans cette salle.

Nous avons dit, déjà, que cette salle se trouve située idéalement dans le voisinage immédiat des salles d'opération. L'opéré y est transporté, dès la fin de son opération, et il y demeure jusqu'à ce que tout danger de complication relevant de l'anesthésie soit éliminé. Dans les cas ordinaires, on reconduit les patients à leurs lits, de deux à cinq heures après l'intervention. Un cas plus sérieux y demeure le temps requis, soit vingt-quatre, trente-six ou quarante-huit heures, s'il le faut.

Nous confions les patients sans crainte à ce personnel, convaincu qu'une surveillance attentive et continue s'exerce sur eux. Le facteur important est l'entraînement d'un personnel stable, et qui a l'encouragement matériel qui lui permet d'aimer son travail et l'encouragement intellectuel fourni par l'assistance à des cours de spécialisation.

En plus des opérés, cette salle est utilisée pour les cas de choc quand la réanimation est indiquée. Ainsi, lorsqu'un brûlé arrive à l'hôpital, on le transporte immédiatement à la salle de rétablissement. L'infirmière commence l'injection du plasma pendant que le technicien fait de l'oxygénothérapie et qu'on appelle l'anesthésiste. En quelques minutes, le traitement du choc est institué au grand bénéfice du malade, comme pour le bon renom de l'hôpital et de son personnel.

En résumé, la salle de rétablissement n'a que des avantages incalculables, si elle est bien organisée et si elle peut être utilisée vingt-quatre heures par jour avec un personnel compétent et soigneusement dirigé. Cette salle, d'autre part, s'avérera moins utile, voire même d'importance négligeable, si l'autorité hospitalière n'en saisit pas l'importance et ne donne pas à celui qui la dirige toute la latitude requise ou ne seconde pas



ses efforts. Une enquête discrète auprès du personnel et des malades nous a révélé ceci : les patients sont contents d'être à l'abri du danger et le personnel admet que cette salle spéciale libère deux personnes pour chaque opéré. Si nous voulions fermer notre salle de rétablissement tous s'y objecteraient. C'est le plus beau témoignage de son utilité.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. DITTRICK, Howard, Surgery yesterday and to-day, *Anæsthesia and Analgesia*, 120, 1948.
  2. ROSEMBLUM, Earl, The management of the anæsthetized patient, *Anæsthesiology*, 395, 1947.
  3. WHEELER, E., et CASSELS, W. H., Planning the operating room, *Anæsthesiology*, 567, 1947.
-

## QUATRE CAS DE MÉNINGITE TUBERCULEUSE TRAITÉS PAR LA STREPTOMYCINE

par

L. ROUSSEAU, M. GIROUX et C.-H. DORVAL

*de l'Hôpital Laval*

---

A la dernière réunion de la Société des Hôpitaux universitaires tenue dans cet hôpital, les docteurs Desmeules et Richard rapportaient l'observation d'un enfant guéri d'une méningite tuberculeuse au cours d'un traitement par la streptomycine. Nous savons que la guérison s'est maintenue, depuis ce temps, et il n'y a aucun doute qu'elle doit être attribuée à cet antibiotique. Nous voulons rappeler, cependant, qu'exceptionnellement des méningites tuberculeuses ont pu guérir, mais leur nombre s'est sensiblement accru depuis qu'on utilise la streptomycine. Toutefois, cette affection reste encore la plus résistante des localisations tuberculeuses à l'action de cette nouvelle thérapeutique.

Les résultats les plus spectaculaires dus à la streptomycine sont représentés par le nettoyage radiologique rapide des images granuliques ou pseudo-granuliques. Des images correspondant à des tuberculoses miliaires ont pu disparaître complètement, mais la guérison de ces foyers a été plus lente à se produire.

Lorsque les tuberculoses miliaires s'accompagnent d'un essaimage méningé, si peu intense soit-il, le pronostic en est défavorable et, malgré la guérison de la tuberculose pulmonaire, la streptomycine est presque toujours sans action durable sur la méningite tuberculeuse qui entraînera la mort dans un avenir plus ou moins éloigné.

Nous constatons une incidence plus grande de la méningite tuberculeuse depuis que le nettoyage pulmonaire par la streptomycine permet à ces malades de se rendre au stade méningé.

Il serait faux de dire que la streptomycine n'a aucune action sur la méningite. En effet, un petit nombre de malades lui doivent la vie et, chez ceux dont l'évolution a été mortelle, nous avons observé une augmentation de la durée de la survie que l'on n'observait pratiquement pas avant l'utilisation de cette thérapeutique.

Si nous avons l'impression de prolonger une agonie, nous ne pouvons pas toutefois priver ces malades de leur seule chance de guérison.

Les quatre cas de méningite tuberculeuse que nous présentons sont décédés malgré la streptomycine, mais chacun d'eux offre des particularités intéressantes.

#### PREMIÈRE OBSERVATION

Claire L., cinq ans, est traitée, à l'Hôpital Laval, depuis plus d'un an, pour tuberculose ganglio-pulmonaire. Les tubages gastriques ne ramènent plus de bacilles de Koch et l'évolution semble très favorable, lorsque, au début de février 1948, l'enfant fait une otite moyenne gauche que l'on ne peut guérir par la pénicilline. Le docteur Hallé doit faire une paracenthèse et une mastoïdectomie.

Vingt jours plus tard, une ponction lombaire montre que l'infection streptococcique a envahi les méninges, malgré une dose totale de 1,600,000 unités de pénicilline. Il faut souligner que l'albumine était, à ce moment, peu élevée dans le liquide céphalo-rachidien et que les chlorures étaient abaissés. La médication fut prolongée jusqu'à la dose totale de 5,000,000 d'unités, entraînant la disparition de la raideur de la nuque et de l'état nauséux. L'enfant, qui était obnubilée, devint lucide.

Malgré cette amélioration clinique, le liquide céphalo-rachidien contenait encore une centaine d'éléments blancs par millimètre cube, dont 35 pour cent de polynucléaires.

Le 15 mars, c'est-à-dire un mois et demi après le début, tous les signes méningés réapparurent et, si le liquide céphalo-rachidien ne contenait plus de streptocoques, son ensemencement sur milieu de Löwenstein donnait des colonies de bacilles de Koch.

Durant vingt-deux jours, cette enfant reçut 50 centigrammes de streptomycine par voie intramusculaire et 2 centigrammes par voie intrarachidienne. Malgré cette médication, on constata une augmentation graduelle du nombre des leucocytes dans le liquide avec un pourcentage lymphocytaire de 95 pour cent, une albuminorachie à 1 gramme 20 pour mille, tandis que les chlorures tombaient à 6 grammes 60 par mille.

La streptomycine fut abandonnée devant l'aggravation de la maladie et l'enfant mourut après avoir supporté cette méningite durant trois mois.

Quelques faits méritent d'être signalés dans cette observation :

1° L'influence néfaste des infections intercurrentes au cours de la tuberculose ;

2° La guérison de l'infection méningée streptococcique par la pénicilline et la résistance de la méningite tuberculeuse à la streptomycine ;

3° L'évolution prolongée des réactions méningées traitées par les antibiotiques.

#### DEUXIÈME OBSERVATION

Madame H. B., trente-six ans, est admise à l'Hôpital Laval, le 21 juillet 1948, avec le diagnostic de méningite tuberculeuse. Elle est porteuse d'une tuberculose pulmonaire, fibreuse, inactive, intéressant les deux régions apicales. En 1942, elle eut une hémoptysie et fut traitée durant huit mois au sanatorium du Lac-Édouard. Par la suite, elle put reprendre ses occupations sans présenter de manifestations pulmonaires.

En novembre 1947, à l'occasion de périodes menstruelles, elle éprouva une céphalée intense accompagnée de nausées et de vomissements. Ces troubles cessèrent avec l'arrêt des menstruations. Les mois suivants, les mêmes symptômes réapparurent, à la même occasion, mais ils étaient plus intenses et plus prolongés. Au mois d'avril 1948, toujours à l'occasion de ses règles, elle eut une perte de connaissance. Son médecin, le docteur Martel, fit une ponction lombaire et le liquide céphalo-rachidien examiné lui permit de faire le diagnostic de méningite tuberculeuse.

Du mois d'avril au 1<sup>er</sup> juillet 1948, cette malade reçut 125 grammes de streptomycine par voie intramusculaire, à raison de 2 grammes par

jour. Des injections intrarachidiennes hebdomadaires de 20 centigrammes furent associées à ce traitement général.

A cette date, elle quittait l'Hôpital du Saint-Sacrement et elle était considérée comme guérie. Le 18 juillet, toujours à l'époque des menstruations, réapparition de toute la symptomatologie méningée. Hospitalisée de nouveau, une ponction lombaire montre une hyperleucocytose avec prédominance lymphocytaire, une forte albuminorachie et une baisse du taux des chlorures. Quelques jours plus tard, cette malade entrait dans notre Service.

A l'examen d'admission, il n'y avait pas de raideur de la nuque, pas de raie méningée, pas de signes de Babinski et on constatait, tout au plus, une légère exagération des réflexes. Elle se plaignait d'une céphalée tout à fait supportable.

Malgré le peu de signes méningés, le liquide céphalo-rachidien contenait 109.2 éléments blancs par millimètre cube, dont 95 pour cent de lymphocytes. L'albuminorachie était à 3 grammes 50 pour mille, les chlorures à 7 grammes pour mille. Ce liquide, inoculé au cobaye, tuberculisa l'animal auquel on l'avait injecté.

Du 21 juillet au 15 octobre 1948, elle reçut, par voie intramusculaire, 101 grammes de streptomycine et 60 centigrammes par voie intrarachidienne.

Le tableau ci-dessous montre les variations du liquide céphalo-rachidien sous l'influence de la streptomycine :

	Globules blancs par mm <sup>3</sup> .	Poly- nucléaires	Albumine	Chlorures
22 juillet.....	109.2	1%	3 g. 50‰	7 g. ‰
29 juillet.....	108.4	4%	1 g. 60‰	6 g. 70‰
4 août.....	103.6	0%	2 g. 60‰	6 g. 30‰
13 août.....	49.2	0%	2 g. 20‰	7 g. ‰
26 août.....	70.4	0%	1 g. 72‰	7 g. 10‰
10 septembre.....	31.2	1%	1 g. 40‰	6 g. 70‰
24 septembre.....	29.6	0%	1 g. 30‰	7 g. 20‰
8 octobre.....	19	0%	1 g. ‰	6 g. 70‰
27 octobre.....	4.4	1%	0 g. 76‰	7 g. 60‰

Cette malade étant gênée par des troubles vestibulaires, nous réduisîmes la streptomycine à la dose de 50 centigrammes par jour, jusqu'au 4 décembre. La céphalée augmenta aussitôt et les éléments blancs passèrent de 4.4 à 80 par millimètre cube.

Malgré les troubles vestibulaires, le traitement fut repris à la dose d'un gramme par jour jusqu'au 24 décembre. A cette date, les globules blancs étaient au nombre de 114 par millimètre cube dans le liquide céphalo-rachidien.

Devant cet échec, le traitement fut abandonné. Cette malade avait reçu un total de 283 grammes de streptomycine, depuis avril 1948, ce qui ne l'empêcha pas de mourir de méningite tuberculeuse, le 15 janvier 1949.

#### *Autopsie :*

Cadavre d'un sujet bien constitué ayant conservé un certain embonpoint.

**THORAX.** Les deux plèvres présentent une symphyse totale mais cédant facilement à une simple traction manuelle. Les deux poumons sont petits, souples au palper et gris rosé. On remarque, tout à l'apex gauche, un petit foyer de sclérose pulmonaire.

*Cœur* normal, pesant 280 grammes.

#### **ABDOMEN.**

*Le foie*, pesant 1,060 grammes, est brunâtre et ferme à la coupe.

*La rate*, pesant 85 grammes, est petite, ferme, rougeâtre.

*Le rein droit* pèse 132 grammes ; *le gauche*, 130 grammes.

*Les surrénales* (8 grammes), *le pancréas* (85 grammes) sont normaux.

*L'utérus* et ses annexes pèsent 85 grammes. Présence, dans le fond de l'utérus, d'un fibromyome de la grosseur d'une noix de Grenoble.

**CRÂNE.** A l'ouverture du crâne, on note que la méninge externe est fortement adhérente à la base. Celle-ci est recouverte d'un enduit purulent, à certains endroits, et, ailleurs, d'aspect gélatiniforme avec, ici et là, des granulations grisâtres.

**Cerveau.** L'encéphale, coupé en entier, ne présente aucun foyer tuberculeux intracérébral.

*Histo-pathologie :*

Tuberculose fibreuse cicatricielle du sommet gauche. Hypostase.

Reins, foie, rate. Stase sanguine.

Surrénales, pancréas. Normaux.

Cerveau. Méningite purulente tuberculeuse.

Cette observation prouve que la méningite tuberculeuse peut évoluer de façon chronique, pendant des mois. En effet, cette malade a eu des symptômes méningés passagers, à l'occasion de ses règles, avec rémission des troubles jusqu'à ce qu'apparaisse une symptomatologie plus évidente, cinq mois plus tard.

Avant l'emploi de la streptomycine, aucune médication n'avait une action efficace sur la méningite tuberculeuse. On rapporte, aujourd'hui, des cas de guérison, quoique la proportion en soit encore bien faible et, dans les autres cas, il y a prolongation de la vie, comme ce fut le cas pour notre malade.

Durant toute son évolution, cette méningite tuberculeuse ne s'accompagna d'aucun état fébrile et même, lorsqu'existaient de nombreux éléments dans le liquide céphalo-rachidien, elle pouvait marcher, lire, tricoter, sans éprouver une céphalée atroce si ce n'est pendant les deux ou trois semaines qui précédèrent sa mort.

### TROISIÈME OBSERVATION

Rosario B., trente-neuf ans, cultivateur.

En octobre 1947, à la suite d'un refroidissement, ce malade fit un épanchement pleural gauche qui fut ponctionné, à l'Hôpital du Saint-Sacrement. Il n'a jamais travaillé, depuis ce temps. En avril 1948, une radiographie pulmonaire montrait encore une image correspondant à un épanchement et des opacités indiquant une atteinte parenchymateuse. En juin 1948, on enlève 1,000 cm.<sup>3</sup> de liquide dans la cavité pleurale droite.

Le 17 septembre 1948, il est hospitalisé dans notre Service. Il a un état général médiocre, se plaint de douleurs thoraciques et fait de la fièvre. Il a des signes cliniques d'une tuberculose pulmonaire évolutive. Les expectorations contiennent des bacilles de Koch. Durant les semaines qui suivent, l'état pulmonaire s'aggrave. Le malade perd du



poids, fait souvent de la fièvre et, en plusieurs occasions, il se plaint d'une céphalée intense.

Au début de novembre 1948, notre attention est attirée par un syndrome neurologique. Le malade a des troubles de l'équilibre ; sa démarche est ébrieuse. Les réflexes sont considérablement exagérés, au membre inférieur gauche, où l'on constate un signe de Babinski et une trépidation épileptoïde du pied. Aucune altération de la sensibilité superficielle ou profonde. Une ponction lombaire indique une pression de 26 centimètres, en position couchée, et de 48 centimètres, après compression des jugulaires. Le liquide contient un élément par millimètre cube. Chlorures : 6 grammes 10 pour mille. Albumine : 24 grammes pour mille. Recherche négative du bacille de Koch. Benjoin colloïdal : 00002, 22220, 00000,0. L'examen du fond de l'œil montre une stase sanguine, au niveau de la circulation veineuse papillaire et rétinienne gauche.

En présence de ces signes neurologiques, nous fîmes le diagnostic de tuberculome cérébral.

Du 17 novembre au 19 février 1949, ce malade reçut 46 grammes de streptomycine, sans que nous puissions ralentir l'évolution des tuberculoses pulmonaire et cérébrale. Deux autres ponctions lombaires, faites au cours du traitement, donnèrent des résultats à peu près identiques au premier : les globules blancs étaient au nombre de 1.2 par millimètre cube et de 1.6 par millimètre cube, les chlorures, à un taux normal, alors qu'ils étaient abaissés au premier examen. L'albuminorachie était cependant à 50 centigrammes pour mille, le 10 janvier.

Trois mois plus tard, une nouvelle ponction lombaire nous permit de constater l'existence d'une formule leucocytaire et chimique caractéristique de méningite tuberculeuse. Il y avait 76 globules blancs par millimètre cube constitués par 95 pour cent de lymphocytes. L'albumine était à 1 gramme 32 pour mille, les chlorures, à 6 grammes 30 pour mille. Ce malade mourut de méningite le 19 février 1949.

#### *Autopsie :*

**POUMONS.** *Poumon droit.* Le poumon droit est d'aspect rosé, souple et granuleux au palper. A la coupe, le parenchyme est parsemé

de petits nodules grisâtres. *Poumon gauche.* Il existe, au lobe supérieur, une spéléonque du volume d'une orange, tandis que le reste du parenchyme contient des foyers discrets de broncho-pneumonie caséuse.

*ABDOMEN.* A l'ouverture, rien à signaler.

*Le cœur,* pesant 298 grammes, est normal.

*Le foie,* pesant 1,205 grammes, est ferme à la coupe et brunâtre.

*La rate,* pèse 62 grammes ; elle est petite, ferme et rougeâtre.

*Reins.* Rein droit : 165 grammes. Rein gauche : 155 grammes.

Les deux reins sont normaux.

*Les surrénales* (8 grammes), *le pancréas* (85 grammes) sont normaux.

*CRANE.* A l'ouverture, on note une congestion marquée des méninges et une infiltration gélatiniforme sur toute la base du cerveau et du bulbe. A la coupe, le cerveau présente dans l'hémisphère droit, à un centimètre de profondeur, région frontale interne et postérieure (première frontale), des amas de formations caséuses mesurant 2,5 centimètres par 1,5 cm, détruisant le cortex cérébral à ce niveau. On remarque aussi quelques petits nodules caséux sous-méningés postérieurs.

*Histo-pathologie :*

*Poumons.* Tuberculose ulcéro-caséuse. Granulie.

*Foie.* Rares follicules tuberculeux.

*Les reins, les surrénales, le pancréas, le myocarde* sont normaux.

*Cerveau.* Sur les coupes correspondant aux lésions macroscopiques, le cortex cérébral est détruit par des agglomérations de follicules tuberculeux en voie de caséification et entourés de tissu fibreux très riche en vaisseaux sanguins. La méninge est partout très épaissie, avec infiltration fibrinoïde contenant des traînées lympho-plasmocytaires avec, ici et là, des follicules tuberculeux à centre caséux.

On retrouve le même aspect sur le bulbe et le cervelet.

Cette observation montre qu'un tuberculome cérébral peut exister longtemps, sans se compliquer de méningite tuberculeuse. La guérison de ces tuberculomes est toujours possible, mais la dissémination méningée est de règle et il faudra toujours craindre cette éventualité, lorsque l'on constate un ou deux éléments dans le liquide céphalo-rachidien.

Notre malade n'a reçu que peu de streptomycine, mais nous ne croyons pas que des doses supérieures eussent peu empêcher la méningite.

#### QUATRIÈME OBSERVATION

Madame L. M., trente ans, est admise à l'Hôpital Laval, le 10 septembre 1948. Elle a accouché au mois d'août précédent.

A l'examen d'admission, nous constatons sur la radiographie pulmonaire un aspect granité des deux parenchymes. On distingue également sur ce cliché une opacité homogène, en forme de fuseau, débordant, de chaque côté, la colonne vertébrale.

Les radiographies osseuses indiquent une destruction des corps des septième et huitième vertèbres dorsales.

Cette malade est dans un état lamentable, elle a une paralysie des membres inférieurs et des troubles sphinctériens. Il y a, de plus, une infection utérine consécutive à l'accouchement.

Traitée par la pénicilline, l'infection utérine diminue sans disparaître complètement : la température demeure élevée, variant entre 100°F. et 102°F., et, parfois, 103°F.

Du 15 septembre au 10 novembre, elle reçoit 57 grammes de streptomycine. La fièvre se maintient, mais il y a une amélioration considérable de l'état général, en même temps que se produit un nettoyage radiologique impressionnant.

Comme cette malade se plaignait, de temps à autre, de maux de tête, une ponction lombaire fut pratiquée, deux mois après son admission à l'hôpital. Le liquide était clair, ne contenait que 1.6 élément par millimètre cube, des lymphocytes, dans la proportion de 82 pour cent ; les chlorures étaient à 7 g. 50 pour mille et l'albumine, à 1 g. 20 pour mille. Cette forte albuminorachie pouvait s'expliquer par une compression médullaire.

Cette formule du liquide céphalo-rachidien, sans être pathognomonique, devait cependant nous faire craindre une réaction méningée chez une malade atteinte de tuberculose miliaire.

Après un arrêt temporaire de la streptomycine, à cause de signes d'intolérance, le traitement fut de nouveau repris et prolongé jusqu'à la dose totale de 87 grammes.

Au début de janvier 1949, quinze jours après l'arrêt de la streptomycine, les symptômes méningés s'installèrent graduellement, malgré la disparition complète des images granuliques sur la radiographie pulmonaire. Un nouvel examen du liquide céphalo-rachidien montrait 78.8 globules blancs par millimètre cube, dont 66 pour cent de lymphocytes, 20 pour cent de monocytes, 7 pour cent de polynucléaires. Les chlorures étaient à 6 g. 20 pour mille.

Cette malade mourut de méningite tuberculeuse, le 4 février 1949.

#### *Autopsie :*

**EXAMEN EXTERNE.** Cadavre présentant une plaie sur le sacrum, une cicatrice au point de MacBurney et une gibbosité à la région dorsale.

**EXAMEN INTERNE. Thorax.** Les deux plèvres présentent une symphyse pleurale en voile, se laissant facilement détacher.

**Poumons.** Les deux poumons sont de couleur gris rosé, souples au palper.

Le cœur, pesant 160 grammes, est petit et normal.

**Colonne vertébrale.** Présence d'abcès ossifluents, de chaque côté des septième et huitième dorsales avec mal de Pott.

**Abdomen.** Le foie pèsent 890 grammes et il est normal.

**Surrénales,** 5 grammes ; **pancréas,** 45 grammes. Ces organes sont normaux.

#### *Histo-pathologie :*

**Poumons.** Présence de rares follicules tuberculeux.

**Foie.** Normal.

**Rate.** Rares follicules tuberculeux.

**Reins, surrénales, pancréas et myocarde.** Normaux.

Cette observation illustre l'action surprenante de la streptomycine sur la granulie pulmonaire et son échec fréquent dans la méningite tuberculeuse.

Après l'exposé des cas cliniques, et aussi à l'occasion de cette présentation, il n'est pas superflu de faire une mise au point des indications de la streptomycine.

On a considéré que la streptomycine devait trouver ses indications dans les formes aiguës de la tuberculose, les formes chroniques n'y trouvant aucun bénéfice. Il en est parmi nous qui ont, tout d'abord, partagé cette opinion que nous avons dû modifier, par la suite. En effet, nous avons pu constater de trop nombreux cas de tuberculose chronique dont les améliorations n'étaient pas conformes à l'évolution ordinaire pour ne pas les attribuer à la streptomycine. Il ne faut pas oublier le polymorphisme des lésions tuberculeuses et, si la streptomycine n'atteint pas les processus fibreux, elle peut influencer favorablement une lésion exsudative avoisinante ou des granulations bronchiques d'âge différent.

Devant des résultats inattendus observés chez les tuberculeux avérés, nous nous demandons où est la limite des indications de la streptomycine. Nous avons l'impression que la majorité des tuberculeux peuvent en bénéficier, un grand nombre pour l'obtention de leur guérison, les autres réalisant des améliorations qu'il ne nous est pas permis d'ignorer.

Si nous nous permettons cette petite digression en marge des méningites tuberculeuses, c'est que des idées opposées, que nous respectons sans les partager, limitent une utilisation plus grande de la streptomycine dans l'intérêt de nos malades.

---

# MÉDECINE ET CHIRURGIE PRATIQUES

---

## LE TRAITEMENT DES PARASITOSES INTESTINALES

---

« Le fait de voir un animal vivant sortir du corps a dû intriguer les premiers observateurs et il n'est presque pas de livre ancien traitant de médecine qui ne consacre plusieurs chapitres à décrire des maladies causées par les vers intestinaux et les moyens d'y remédier. »

Ch. JOYEUX.

Les parasites sont des êtres vivants qui vivent aux dépens d'autres êtres organisés, pendant toute leur vie ou une partie de leur vie.

L'intestin peut héberger un certain nombre de parasites, dits parasites intestinaux. Ceux-ci font du parasitisme stationnaire permanent, c'est-à-dire qu'ils vivent aux dépens de l'homme, plus ou moins longtemps, et que, dans la nature, on ne les trouve, pour la plupart, qu'à l'état d'œufs. C'est en mangeant des végétaux et de la viande d'animaux domestiques souillés par la présence des œufs ou des larves de ces parasites que l'homme s'infeste et montre, ultérieurement, des symptômes plus ou moins graves, plus ou moins frustes, de téniasis, d'ascaridiose ou d'oxyurose.

Les conséquences du parasitisme intestinal s'avèrent plus ou moins variées, chez l'homme.

Les parasites exercent sur l'organisme une action spoliatrice, très souvent évidente, et qui tient au fait qu'ils enlèvent à l'organisme, pour activer leur propre croissance, une plus ou moins grande quantité des substances qui devaient fournir à l'homme les matériaux nécessaires à sa vie organique. L'amaigrissement et l'anémie constatés au cours de certaines helminthiases démontrent que, parfois, cette spoliation peut être assez considérable.

On observe aussi que les parasites de l'intestin exercent une action toxique qui est due à leurs produits de désassimilation ou à certaines substances qu'ils sécrètent : les toxines vermineuses. L'*Ascaris lumbricoides*, par exemple, fabrique une substance toxique, appelée *ascaron*, et qui est un mélange de peptones et d'albumoses.

Les toxines vermineuses provoquent, chez les malades, les réactions les plus importantes que l'on peut rattacher à la parasitose. On peut, avec Deschiens, dire que les manifestations dues à la toxine des parasites peuvent se classer sous trois chefs principaux :

- a) les signes d'intoxication ;
- b) les symptômes d'anaphylaxie ;
- c) les symptômes d'hypersensibilité spécifique.

Il est nécessaire, dans l'appréciation des symptômes des parasitoses, de séparer les accidents anaphylactiques, dus à des substances protéiques, glucido-lipidiques et polyholosidiques, des accidents toxiques qui sont provoqués par des polypeptides. Les substances anaphylactisantes agissent, dans l'organisme, à une dose très faible et sont éosinophilogènes. Les toxines vermineuses ont une action pathogène qui est directement en rapport avec leur quantité : elle ne se manifeste par aucun trouble sérieux, lorsque la dose de toxine est petite ; elle s'avère grave, quand le parasite fabrique des quantités élevées de toxines. Ces toxines ne favorisent pas la formation des éosinophiles.

La présence d'un parasite dans l'intestin peut causer certains traumatismes dans les tissus, surtout quand ces parasites, de dimensions microscopiques sous leur forme larvaire, peuvent émigrer par la voie

lymphatique ou par la voie sanguine un peu partout dans les organes du corps humain. Le passage à travers le foie et le poumon des larves d'*Ascaris lumbricoides*, qui mesurent, à ce moment environ 250  $\mu$ , se traduit, dans certains cas, par une infection hépatique ou par un syndrome pulmonaire particulier décrit par Lœfler, en 1932. La pénétration des larves dans les muqueuses et les vaisseaux sanguins peut causer un certain nombre d'infections ayant une allure locale ou une forme septicémique, parce que ces larves entraînent avec elles, dans l'intimité des tissus, des microbes pathogènes ; telles sont les appendicites infectieuses qui peuvent être inoculées par l'oxyure, les ulcérations et les abcès de la muqueuse intestinale qui peuvent être produites par l'*Ascaris lumbricoides*.

Certains troubles mécaniques sont aussi la conséquence de la présence dans l'intestin de nombreux parasites : les *Ascaris* peuvent obstruer le canal de Wirsung, le cholédoque, la lumière de l'appendice vermiculaire et même causer une véritable obstruction intestinale.

Enfin, les parasites intestinaux irritent souvent la muqueuse intestinale et déclenchent, à cause des produits qu'ils élaborent ou du simple fait de leur présence, des crises de douleurs intestinales, de la diarrhée ou d'autres manifestations morbides rattachables à un état de colite plus ou moins sérieuse.

L'organisme humain réagit de différentes façons à l'infestation par les parasites intestinaux. Il fabrique des anticorps en plus ou moins grande quantité et s'immunise d'une façon active contre les helminthes. La plupart du temps, cette immunité n'est pas complète : elle n'est, le plus souvent, suivant le mot de Brumpt et Neveu-Lemaire, qu'une immunité de tolérance.

Chez l'homme, on peut trouver des parasites intestinaux de toutes sortes, mais ceux qui nous intéressent le plus, pour le moment, sont des Plathelminthes, des Némathelminthes et un protozoaire flagellé, le *Giardia intestinalis*.

Des Cestodes et des Nématodes, nous ne retiendrons que les principaux : ceux que le médecin doit combattre le plus souvent : les *Tænia saginata* et *solium*, le *Dipyllobothrium latum*, l'*Ascaris lumbricoides* et l'*Enterobius vermicularis* ou oxyure.



Notre propos, en écrivant cet article, est tout simplement d'étudier les traitements que l'on peut utiliser pour guérir les malades qui souffrent de parasitose intestinale.

Cette thérapeutique doit essayer d'atteindre deux buts : débarrasser les malades de leurs helminthes et empêcher la réinfestation de ces individus par les mêmes parasites ou par d'autres.

Il est évident que le traitement des parasitoses intestinales relève, d'une part, d'une médication antiparasitaire qui doit être aussi efficace que possible et qui comporte, malheureusement, certains dangers que l'on doit s'efforcer d'éviter et, d'autre part, de certaines précautions hygiéniques que l'on peut retrouver dans tous les traités d'hygiène générale et alimentaire. Dans certains cas, il faut aussi, après avoir débarrassé l'organisme du parasite, réparer les dégâts qu'il y a pu causer.

Au fur et à mesure que nous étudierons les différents parasites intestinaux, nous indiquerons, sommairement, les mesures prophylactiques qui peuvent prévenir l'installation des helminthiases et, plus en détail, les agents médicamenteux qu'il s'agira d'employer.

### TÉNIASIS

Le téniasis est l'infestation de l'homme par le *Tænia solium* et par le *Tænia saginata*. Dans environ quatre-vingt-dix-neuf pour cent des cas, il s'agit de *Tænia saginata* ou ténia du bœuf.

Le « *Tænia solium* » (Linné, 1758) :

Le *Tænia solium* est un ver mesurant de six à vingt-quatre pieds de long, ayant sept cents à mille anneaux et une tête munie de deux rangées de crochets et de quatre ventouses. Sa larve, *Cysticercus cellulosæ*, produit la ladrerie du porc et c'est en mangeant de la viande de cet animal que l'homme s'infeste.

Il se fixe dans l'intestin grêle. Il ne pond pas ses œufs dans l'intestin et ses anneaux, ne possédant pas de mobilité propre, ne sont évacués à l'extérieur, avec les matières fécales, qu'au moment des garde-robes.

Le « *Tænia saginata* » (Gæze, 1782) :

Le *Tænia saginata* a douze à trente-six pieds de longueur, environ deux mille anneaux et sa tête, piriforme, est pourvue de quatre ventouses qui sont souvent pigmentées en noir. Par sa larve, *Cysticercus bovis*, il produit la cysticercose du bœuf et l'homme s'infeste, à son tour, en ingérant de la viande de bœuf.

Il vit dans l'intestin grêle et il ne pond pas ses œufs dans l'intestin. Ses anneaux, lorsqu'ils sont mûrs, se détachent spontanément et séparément, sont très actifs et mobiles et quittent l'intestin, à n'importe quel moment de la journée ; ils sont donc expulsés de l'intestin dans l'intervalle des évacuations intestinales et on les retrouve dans le lit ou dans les vêtements. La présence de *T. saginata* ne peut donc pas passer inaperçue, comme celle de *T. solium*.

Le diagnostic de téniasis se fait donc beaucoup plus facilement par l'examen macroscopique des matières fécales que par leur examen microscopique, les œufs se trouvant rarement dans les fèces. Il faut surtout rechercher attentivement les anneaux du *Tænia* dans la literie et les vêtements. On peut aussi recueillir les œufs du *Tænia* en plaçant, pendant quelques instants, une cellophane sur l'anus ; les œufs y adhèrent et l'examen microscopique du produit de ce prélèvement permet parfois de reconnaître le parasite.

### BOTHRIOCÉPHALOSE

La présence du bothriocéphale dans l'intestin constitue la bothriocéphalose.

Le « *Diphyllobothrium latum* » (Linné, 1758) :

Le bothriocéphale est un ver gris-roussâtre qui peut atteindre six à vingt-quatre pieds de longueur. Il est formé de trois mille à quatre mille anneaux. Sa tête porte deux ventouses allongées. Les anneaux de *Diphyllobothrium latum* sont plus larges que long et, au centre des anneaux mûrs, on voit une tache noire lobée qui est due à l'accumulation des œufs dans l'utérus du ver.

C'est un parasite de l'intestin grêle. Parce que les œufs sont expulsés peu à peu, les anneaux se vident, diminuent de volume et sont expulsés, presque méconnaissables, dans les matières fécales. Les œufs sont bruns et ils sont pourvus d'un opercule. On les reconnaît très facilement dans les matières fécales qui en contiennent, d'habitude, une grande quantité.

Certains poissons peuvent transmettre à l'homme les larves plérocoïdes de *D. latum* : ce sont le brochet, la lotte, la perche, le saumon, la truite (*Trutta vulgaris* et *Trutta lacustris*) et le brochet jaune.

Il peut vivre en compagnie de *Tænia solium* ou *saginata*.

À part les troubles qui sont dus à l'helminthiase elle-même, le bothriocéphale peut produire ce qu'on appelle l'anémie bothriocéphalique. Cette anémie ressemble à l'anémie pernicieuse et elle en a tous les symptômes : faiblesse, troubles cardio-vasculaires, œdèmes, hémorragies oculaires diverses et une pâleur très marquée du fond de l'œil et du nerf optique. Les troubles gastro-intestinaux provoqués par la présence du *Diphyllobotrium* peuvent être comparés à ceux de l'anémie pernicieuse : vomissements et diarrhée.

L'image hématologique fournit les chiffres suivants : globules rouges, 2,000,000 à 500,000 ; valeur globulaire variant entre 0,90 et 1,34 ; microcytose ( $4\ \mu$ ) et microcytose ( $15\ \text{à}\ 16\ \mu$ ) ; normoblastes et mégalo-blastes. Le nombre des globules blancs est généralement diminué.

#### TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX DES TÉNIAIS ET DE LA BOTHRIOCÉPHALOSE

Ce traitement vise à engourdir, d'abord, le ver par un vermifuge et à l'expulser, ensuite, au moyen d'un purgatif.

D'une manière générale, pour tous les tæniifuges, il faut préparer le malade avant de lui administrer le médicament qui doit expulser le tænia.

a) *La veille du jour* où le malade doit prendre un vermifuge, il faut lui demander de supprimer son repas du soir et de prendre, au cours de la soirée, comme purgatif, une cuiller à table de sulfate de sodium dissous dans un verre d'eau. Certains médecins prescrivent, de préférence un lavement évacuateur.

Le lendemain matin, le malade ne doit pas déjeuner — on peut, toutefois, lui permettre de prendre un peu de thé sans lait ou du café noir — ; il ne doit pas se lever et il doit rester couché, toute la journée, même s'il ne ressent aucun malaise.

b) On administre, ensuite, le médicament.

*I. La fougère mâle (dryopteris filix mas)*

La fougère mâle est encore le médicament qui est le plus utilisé contre les différents *Tænia*. On peut l'administrer de différentes façons, à la dose de six à huit grammes, chez l'adulte, et de cinquante centigrammes par année d'âge, chez le grand enfant.

*1° Technique de Créquy :*

Chez l'adulte, on prescrit :

Extrait éthéré de fougère mâle frais. 0 gramme 50

Calomel . . . . . 0 gramme 05

Pour une capsule n° 16.

Prendre deux capsules, toutes les dix minutes. Une heure ou deux après avoir ingéré les deux dernières, prendre un purgatif *non huileux*, soit :

1 ou 2 cachets contenant 500 milligrammes de  
poudre de scammonée

soit, et de préférence :

Eau-de-vie allemande . . . . .	} aa 15 grammes
Sirop de nerprun . . . . .	

Afin d'éviter l'intoxication, il ne faut pas donner d'huile de ricin qui facilite l'absorption de l'acide filicique.

L'extrait de fougère mâle se donne aussi sous forme d'électuaire, chez l'adulte :

Extrait éthéré de fougère mâle . . . . . 2 grammes

Poudre de Kamala . . . . . 4 grammes

Poudre de Koussou . . . . . 6 grammes

Miel . . . . . q. s.

A prendre, le matin, à jeun, en trois fois.

A l'enfant de deux et plus, on donne 500 milligrammes de fougère mâle par année d'âge et une purgation avec de la scammonée, dont on donne cinquante centigrammes par année d'âge.

Pour les enfants âgés de deux à dix ans, on peut prescrire une potion :

Extrait éthéré de fougère mâle..	0 gramme 50 à 5 grammes
Sirop d'éther.....	10 grammes
Gomme pulvérisée.....	1 gramme
Looch blanc.....	60 grammes

A prendre par cuillers à café, selon l'âge.

Quand l'intestin tolère mal les purgatifs drastiques, il vaut mieux donner, soit une infusion de séné, soit du sulfate de sodium ou de magnésie.

Après l'ingestion de fougère mâle, il est nécessaire que le malade reste au lit, même s'il n'éprouve aucun malaise ; cela empêche l'apparition des nausées, du vertige et de la céphalée.

Pour empêcher la rupture du ver, le malade doit aller à la garde-robe, quand le besoin s'en fait sentir, sur un vase rempli d'eau tiède.

Quand le ver est expulsé sans la tête, il faut penser qu'elle peut être passée inaperçue ou avoir été digérée. Il ne faut pas recommencer ce traitement avant trois mois, et seulement quand le malade recommence à passer des anneaux de *Tænia*.

2° Aux États-Unis, on procède un peu différemment (Nauss). Le médicament est donné sous le nom d'oléorésine d'aspidium et dans des capsules de gélatine.

La veille du traitement, on donne, au cours de la soirée, un purgatif : une cuiller à table de sulfate de sodium dissous dans un verre d'eau.

Le lendemain matin, le malade reste à jeun, et, à sept heures, à sept heures et demie et à huit heures, il prend dix à vingt gouttes d'oléorésine d'aspidium, quand il s'agit d'un adulte. Pour un enfant, la dose est d'une goutte par année d'âge.

A dix heures, ce même matin, on administre une autre purgation au sulfate de sodium et on demande au malade de ne pas manger avant d'être allé à la garde-robe.

Pendant quarante-huit heures, on recherche attentivement la tête du *Tænia* dans toutes les selles, en passant les matières fécales à travers un tamis.

On ne doit pas répéter ce traitement avant un mois, si la chose se montre nécessaire.

3° Manson-Bahr conseille de procéder de la façon suivante :

1. Restreindre l'alimentation du malade, pendant deux jours, en ne lui permettant de prendre que du thé léger, du pain rôti, de la limonade et du glucose D.

2. En même temps, donner, chaque jour, une purgation de 15 grammes de sulfate de sodium. Pour bien vider l'intestin, il est parfois utile de prescrire :

Chlorure d'ammonium. ....	15 grains
Teinture de limon. ....	44 gouttes
Esprit de chloroforme. ....	10 gouttes
Eau, q. s. pour. ....	1 demi-once

3. On donne, ensuite, 45 à 90 gouttes d'extrait *liquide* de fougère mâle (*extractum filicis liquidum*) en capsules contenant, chacune, 15 gouttes du vermifuge, quand il s'agit d'un adulte.

Le matin, en commençant le traitement, on fait prendre au malade une petite tasse de thé, puis, à huit heures, on fait prendre deux capsules de 15 gouttes de fougère mâle ; à huit heures et demie et à neuf heures, deux autres capsules.

Le malade doit être couché, bien tranquille, et il ne doit rien manger. On lui permet, cependant, d'avaler quelques gorgées d'eau.

4. A dix heures et demie, on donne une demi-once de sulfate de sodium.

Dès les premières garde-robes, on voit apparaître des fragments de ver dans les matières fécales. On examine soigneusement toutes les selles, afin d'y retrouver la tête. Quand on ne la trouve pas, on donne immédiatement un lavement à l'eau savonneuse.

Le malade doit rester au lit, toute la journée.

Quand on préfère utiliser l'extrait étheré de fougère mâle ou oléo-résine d'*aspidium* (U.S.P.) sous forme de potion, Manson-Bahr conseille de s'y prendre de la façon suivante :

1. Le malade ne doit pas manger, pendant toute la journée qui précède le traitement, et, à six heures du soir, ce même jour, il doit prendre 30 grammes de sulfate de magnésie.

2. Le lendemain matin, à six heures, le malade doit prendre encore 30 grammes de sulfate de magnésie.

3. On supprime le déjeuner et, après la première garde-robe, on administre au malade une demi-once de l'émulsion suivante :

Oléorésine d'aspidium.....	1 drachme
Poudre d'acacia.....	1 demi-drachme
Eau distillée.....	1 once

4. Une heure plus tard, on fait prendre encore une demi-once de l'émulsion de fougère mâle et, deux heures après, on donne un lavement à l'eau savonneuse.

Manson-Bahr défend absolument d'employer la fougère mâle, sous quelque forme que ce soit, plus d'une fois par mois, sous peine de voir apparaître des signes d'intoxication, comme la paralysie de l'iris et la polynévrite.

La pratique de recommencer le traitement, quelques jours après le premier, pour faire évacuer la tête est *absolument* inutile et n'a jamais fourni de résultat satisfaisant.

#### 4° Traitement intraduodéal de Sawitzky :

1. Durant l'après-midi, donner au malade 30 grammes de sulfate de sodium et lui recommander de ne pas manger, pendant le reste de la journée.

2. Le lendemain matin, vider l'intestin au moyen d'un lavement, puis faire avaler un cathéter au malade et coucher celui-ci sur le côté droit. Au bout d'une à deux heures, le tube est habituellement rendu dans le duodénum. A ce moment, coucher le malade sur le dos et ajouter un petit entonnoir au tube duodéal.

3. Préparer une émulsion d'extrait éthéré de fougère mâle :

Extrait éthéré de fougère mâle.....	50 grammes
Mucilage de gomme arabique.....	5 grammes
Bicarbonate de sodium.....	0 gramme 50
Eau distillée.....	50 grammes

4. Verser les trois quarts de l'émulsion — ce qui correspond à trois à quatre grammes de fougère mâle — dans le tube duodénal.

5. Immédiatement après, introduire dans le duodénum 50 centimètres cubes d'une solution chaude de sulfate de sodium à 50 pour cent. Retirer le tube duodénal, aussitôt après. D'habitude, le ver est expulsé au cours des deux heures qui suivent cette instillation.

*Contre-indications de la fougère mâle :*

Il ne faut jamais prescrire de fougère mâle aux personnes qui ont une affection du tube digestif ou qui souffrent d'une maladie du cœur, du foie ou des reins. On ne doit pas en donner aux jeunes enfants — pas avant deux ans — ni aux vieillards. Les états cachectiques, la grossesse et l'anémie constituent aussi des contre-indications formelles.

*Traitement des accidents dus à la fougère mâle :*

L'ingestion de fortes doses de fougère mâle peut causer l'apparition de quelques signes d'intoxication : sueurs profuses et pupilles dilatées. On peut faire disparaître ces signes d'intoxication en donnant au malade un gramme de salipyrine ou de phénacétine.

L'empoisonnement par la fougère mâle se manifeste par une série de symptômes dont les principaux sont des vomissements, de la diarrhée, des coliques, un sommeil profond avec faiblesse générale, de la dyspnée, de la céphalée, du tremblement, des convulsions locales et une paralysie du nerf optique avec perte totale ou partielle de la vision. Pour lutter contre cet état d'intoxication, il ne faut jamais donner d'huile, de matières grasses et ne jamais faire d'injection sous-cutanée d'éther. On doit laver l'estomac avec de l'eau contenant du charbon animal en suspension ou de la phénacétine. On peut, aussi, faire des frictions ou des lavements camphrés et administrer de l'acétate d'ammonium, de la salipyrine ou de la phénacétine.

*II. Les semences de courge*

Les semences de courge (*Cucurbita pepo*, L.) constituent un vermifuge de tout repos et qui est facilement accepté par les enfants.



La veille du traitement, on demande au malade de ne pas souper et de prendre un purgatif, vers six heures du soir.

Ces graines peuvent être administrées de différentes manières, mais il ne faut pas les décortiquer. On peut, soit les faire mâcher, soit les réduire en pâte dans un mortier et les incorporer à du miel ou dans un looch.

On utilise 100 à 300 grammes, selon l'âge du sujet. Une demi-heure ou une heure après leur ingestion, on donne au malade 15 à 20 grammes d'huile de ricin.

### III. Racine de grenadier

On administre ce médicament sous forme d'apozème de racine de grenadier :

Écorce fraîches de racines de grenadier.....	50 à 60 grammes
Eau.....	750 c.c.

Broyer l'écorce, la faire macérer pendant douze heures, puis faire bouillir jusqu'à réduction à 250 c.c. Passer et aromatiser avec du rhum ou du sirop de menthe.

La veille, on met le malade au régime lacté. Le lendemain matin, on lui donne un purgatif. Le malade se couche et, une heure plus tard, il prend le tiers ou le quart de l'apozème ; puis il prend le reste du remède en deux ou trois fois, au cours des heures qui suivent. Une heure après, on lui administre 40 grammes d'huile de ricin.

Pour les enfants, la dose est de moitié moindre.

### IV. La pelletièreine

La pelletièreine est très active, elle est moins bien supportée que la racine de grenadier et il faut s'en abstenir chez les enfants.

La veille du jour où on doit administrer la pelletièreine, on fait donner au malade un grand lavement et, au repos du soir, on lui demande de ne manger que du laitage.

Le lendemain matin, le malade reste à jeun et il absorbe une trentaine de centigrammes de pelletièreine. On prescrit, soit le sulfate, soit le tannate de pelletièreine, en s'inspirant de l'une des deux formules que nous reproduisons ici.

Sulfate de pelletièreine . . . . .	0 gramme 25
Extrait de cachou . . . . .	1 gramme
Eau distillée . . . . .	15 grammes
Sirop d'écorce d'oranges amères . . .	25 grammes

---

Sulfate de pelletièreine . . . . .	0 gramme 30
Tannin . . . . .	0 gramme 40
Sirop simple . . . . .	25 grammes

A prendre en une ou deux fois, à une demi-heure d'intervalle.

Une demi-heure après la dernière dose, le malade prend 40 à 60 grammes d'huile de ricin.

La pelletièreine provoque, parfois, l'apparition de certains troubles, donne des vertiges, des vomissements, des maux de tête, des troubles oculaires.

#### V. *Le tétrachlorure de carbone (tétrachlorométhane)*

Le tétrachlorure de carbone est habituellement très efficace contre les *Tænia* ; il est bien toléré par les malades, mais il se montre parfois toxique.

On ne doit jamais le prescrire aux personnes qui souffrent de maladies du cœur, du foie ou des poumons ni aux femmes enceintes. Il est aussi contre-indiqué chez les alcooliques et chez les individus qui manquent de calcium ou qui ont des ulcérations intestinales.

Avant de l'utiliser, on doit supprimer de l'alimentation l'alcool, sous toutes ses formes, et les graisses, qui augmentent son absorption par l'organisme et peuvent favoriser l'intoxication. Il faut aussi recommander au malade de manger beaucoup d'hydrates de carbone et de protéines.

Pour protéger le foie contre l'action nocive du tétrachlorure de carbone, on peut donner du gluconate de calcium, par la bouche ou par la voie intraveineuse, pendant quelques jours avant de commencer la médication.

La veille du jour où l'on doit administrer le remède, on demande au malade de manger peu et de prendre 15 grammes de sulfate de sodium avant de se coucher.

Le lendemain, le sujet reste à jeun et il prend, le matin, 3 c.c. de tétrachlorure de carbone, s'il s'agit d'un adulte. Les enfants qui ont moins de dix ans en prennent trois gouttes par année d'âge ; on peut aussi calculer 0.15 centimètre cube par année d'âge, jusqu'à quinze ans. Le tétrachlorure de carbone se donne en émulsion dans du lait ou dans un looch et, mieux, en capsules de gélatine.

On donne, ensuite, un purgatif — du sulfate de magnésie — durant la demi-heure qui suit l'ingestion du vermifuge. Une deuxième purgation peut se montrer nécessaire et, même, dans certains cas, il peut être utile de prescrire un lavement à l'eau savonneuse, afin de hâter l'évacuation alvine.

Le malade doit rester au lit jusqu'à ce que les purgatifs aient fait effet.

#### VI. Association tétrachlorure de carbone-essence de chénopode

Le tétrachlorure de carbone est souvent employé simultanément avec l'essence de chénopode ou essence d'ansérine vermifuge. L'essence de chénopode ne peut être donnée aux femmes enceintes et on doit l'utiliser avec beaucoup de précaution chez les personnes affaiblies ou en état de cachexie.

On peut prescrire le mélange suivant :

Tétrachlorure de carbone . .	3 centimètres cubes
Essence de chénopode . . . .	15 gouttes
Paraffine liquide . . . . .	1 once

Le mélange des médicaments doit être fait, le jour même de leur emploi.

A huit heures du matin, le malade, à jeun, depuis dix-huit heures, doit prendre la moitié de la dose ; il boit le reste, au bout d'un quart d'heure.

Une demi-heure après, on administre un purgatif salin ou un à deux drachmes de poudre de jalap composée.

Le malade doit rester au lit. Son alimentation doit contenir beaucoup de calcium et d'hydrates de carbone, mais peu de graisses et de protéines. Il faut proscrire absolument l'alcool, avant et pendant le traitement.

Certains médecins préfèrent administrer les deux médicaments séparément et procèdent d'une autre façon.

Ils recommandent de garder le malade à jeun, pendant douze heures.

A huit heures et demie du matin, on lui fait prendre deux capsules contenant, chacune, sept gouttes et demie d'essence de chénopode.

A huit heures et quarante-cinq minutes, 40 gouttes de tétrachlorure de carbone : quatre capsules de dix gouttes.

A neuf heures, on administre une once de sulfate de magnésie. Au cours des quatre heures suivantes, les matières fécales doivent avoir une consistance liquide ; sinon, il faut donner une autre dose de sulfate de magnésie.

### VII. *Le thymol*

Le thymol est aussi employé dans les téniasis et la bothriocéphalose. Il y a deux manières de l'administrer.

1. On fait absorber une dose totale de 3 grammes de thymol, en prescrivant au malade de prendre, tous les quarts d'heure, cinquante centigrammes de thymol finement porphyrisé, puis une purgation saline.

2. Ou bien, on fait prendre, chaque jour, au repas du midi et pendant une semaine, un cachet de cinquante centigrammes de thymol. Dans ce cas, le *Tænia* est expulsé, habituellement, vers le quatrième ou le cinquième jour du traitement.

Aussi longtemps qu'on administre du thymol, il est nécessaire de défendre au malade l'usage de l'alcool et de l'huile et il ne faut jamais lui prescrire ni éther ni eau chloroformée.

### VIII. La fougère de Finlande

La fougère de Finlande s'emploie contre le bothriocéphale sous forme d'extrait éthéré de *Dryopteris spinulosa*. Le remède est mis dans des capsules de gélatine qui en contiennent un gramme, chacune, et il est administré par la bouche à la dose de quatre ou cinq capsules.

On donne, ensuite, un purgatif : eau-de-vie allemande et sirop de nerprun.

### IX. Les pyréthrine

On peut utiliser les pyréthrine provenant de la fleur de pyrèthre et on les donne, à jeun, à la dose de six à huit perles contenant cinq à dix milligrammes de pyréthrine.

#### Traitement prophylactique des téniasis et de la bothriocéphalose

Il faut éviter de manger de la viande crue ou insuffisamment cuite. Dans la viande, les cysticerques peuvent rester vivants pendant assez longtemps : à une température de 1° à 4°C., *Cysticercus cellulosæ* (ladre-rie du porc) peut encore se montrer dangereux pour l'homme, après plus de soixante-dix jours. Quand la viande a été conservée à - 8° ou - 10°C., les parasites meurent en trois jours environ. Le *Cysticercus bovis* (*Tænia saginata*) peut être encore vivant, dans la chair des animaux abattus, après une quarantaine de jours, quand les quartiers ont été conservés à une température de 1° à 4°C. ; à une température de - 8° ou - 10°C. (viande gelée), il meurt en trois ou quatre heures. Ces chiffres, empruntés à Brumpt, indiquent qu'il vaut toujours mieux manger de la viande qui a vieilli, pendant au moins trois semaines, dans un entrepôt frigorifique à une température appropriée.

La viande et le poisson qui sont destinés à la consommation doivent être l'objet d'un examen rigoureux fait par des personnes compétentes.

Il est très important que les ordures et les matières fécales soient détruites, si l'on veut empêcher la contamination par les *Tænia* des personnes habitant une même maison. Les anneaux des *Tænia* doivent être brûlés ; on ne doit jamais les jeter dans les cabinets d'aisances.

La contamination du sol doit être aussi soigneusement évitée. On ne doit jamais déposer de matières fécales autour des habitations, non plus que dans les champs où paissent les animaux. Les cours d'eau et les lacs doivent aussi être bien protégés contre toute contamination par les matières fécales.

Tous ceux qui manipulent des aliments doivent se laver les mains et se bien nettoyer les ongles.

Il faut traiter toutes les personnes qui sont atteintes de téniasis ou de bothriocéphalose.

Enfin, on doit avertir les malades qu'ils peuvent se ré-infecter eux-mêmes et qu'ils doivent toujours suivre les lois de l'hygiène personnelle et vestimentaire.

(A suivre.)

Henri MARCOUX.

---

# MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

---

## ÉTUDES

### ET RECHERCHES SUR LES MÉTABOLISMES DES VITAMINES « A » ET CAROTÈNE, VITAMINE « C » VITAMINE « PP » <sup>1</sup>

par

Jean MARCHE

*Médecin assistant du Centre de recherches de l'Hôpital Foch, de Paris*

---

## III<sup>e</sup> Partie

### NICOTINAMIDÉMIE

et

### MÉTABOLISME DE LA VITAMINE « PP »

En 1930, Goldberger et Sebrell montrent que le foie contient un facteur préventif de la pellagre, la vitamine PP ; quelques années plus tard, Elvehjem, Strong, Madden et Wooley identifient ce facteur avec l'acide nicotinique. De nombreux travaux démontrent ensuite que cette substance guérit effectivement la pellagre. C'est ainsi que l'acide nicotinique et sa forme biologique, l'amide, vont s'intégrer parmi les métabolites essentiels de la cellule.

---

1. Cf. *Laval Médical*, 13 et 14 : (mai, juin, septembre, novembre et décembre 1948, janvier, février, mars, mai, juin et septembre 1949).

Toutes ces recherches ont été clairement exposées dans l'ouvrage désormais classique de MM. Lwoff et Justin-Besançon (121). Ces auteurs ont d'ailleurs contribué personnellement, et d'une façon importante, aux progrès réalisés dans la connaissance de cette avitaminose. Lwoff et Querido ont pu réaliser, au moyen du test *Proteus*, un dosage biologique extrêmement précis de l'amide nicotinique du sang et des milieux biologiques. N. Fiessinger, Albeaux Fernet, Digonnet, Inbona et surtout Justin-Besançon, utilisant ce test, ont révélé les aspects évidents et latents de l'anicotinose.

Depuis 1941, l'équipe du Centre de recherches étudie les anicotinoses et le métabolisme du facteur nicotinique. Le dosage de la nicotinamide du sang au moyen de la méthode chimique de Raoul et Crépy fut le test utilisé au cours de ces recherches.

Nous essaierons de préciser, dans cet exposé :

- 1° Les valeurs normales de la nicotinamidémie et leurs variations physiologiques ;
- 2° La signification de la nicotinamidémie, en particulier les relations avec les ingesta alimentaires et les réserves hépatiques ;
- 3° Les modifications de la nicotinamidémie chez les sujets carencés et les pellagres ;
- 4° La grandeur des besoins humains en vitamine nicotinique ;
- 5° Le rôle de l'anicotinose dans le déterminisme de la pellagre.

Auparavant, nous rappellerons les données essentielles concernant la structure, la fonction biochimique et le métabolisme de la vitamine nicotinique.

#### CHAPITRE I

### DONNÉES ESSENTIELLES SUR LA STRUCTURE, LE RÔLE BIOCHIMIQUE ET LE MÉTABOLISME DE LA VITAMINE « PP »

C'est seulement en 1937 qu'Elvehjem, Madden, Strong et Wooley, (32) ont isolé l'acide et l'amide nicotinique du foie et mis en évidence

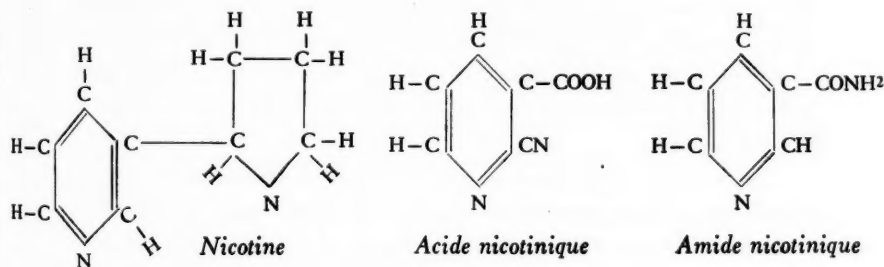


leur action curative vis-à-vis de la *black tongue*, considérée comme la pellagre du chien. Deux mois plus tard, Spies, Cooper et Blankenhorn (173) démontraient que l'acide nicotinique guérit la pellagre et s'identifie au facteur PP de Goldberger et Tanner (61), confirmant ainsi les prévisions d'Elvehjem. De nombreuses publications vinrent confirmer ces observations et démontrèrent que l'acide nicotinique n'est en réalité qu'une provitamine, l'organisme le transformant en amide nicotinique qui en est la forme biologiquement active, constitutive des coenzymes.

### STRUCTURE DE LA VITAMINE PP

La vitamine PP est donc une substance dont la structure chimique est parfaitement définie, d'ailleurs facile à obtenir par différents procédés.

L'acide nicotinique, ou acide pyridine  $\beta$  carboxylique a été isolé en 1867, par le chimiste allemand Huber, à partir des produits d'hydrolyse de la nicotine.



C'est l'azote du noyau pyridinique qui joue le rôle le plus important au point de vue biochimique, intégrant l'amide nicotinique au nucléotide purique des coenzymes et intervenant dans les phénomènes d'oxydo-réduction. En effet, d'après Warburg, au cours de la réduction, la transformation de l'azote pentavalent en azote trivalent serait le fait biochimique le plus important. En outre, d'une façon générale, seuls les dérivés pyridiniques substitués en position  $\beta$  paraissent posséder une activité vitaminique.

## ROLE BIOCHIMIQUE DE LA VITAMINE PP

Le rappel de quelques données historiques permet de mieux comprendre ce rôle.

*Données historiques*

En 1904, Harden et Young (65) avaient isolé une enzyme, la *cozymase*, considérée comme la codeshydrogénase de la fermentation alcoolique (future co-enzyme I). Meyerhof devait montrer par la suite que ce ferment existe dans la plupart des tissus et qu'il joue un rôle essentiel en physiologie cellulaire. D'autre part, en 1932, Warburg et Christian (202) isolaient un autre ferment, le *coferment* de l'oxydation de l'acide hexose-phosphorique (future coenzyme II).

Les années 1934-1936 sont cruciales dans l'histoire de la vitamine nicotinique. Tout d'abord, Warburg et Griesse (204) obtiennent le coferment à l'état pur et établissent sa constitution, montrant en outre qu'il renferme l'amide de l'acide nicotinique comme groupe prosthétique actif. Ensuite, Warburg et Christian (205) découvrent que la cozymase ne se différencie de leur coferment que par une molécule d'acide phosphorique en moins, ce que confirmeront les recherches d'Euler et Schlenk (37).

A partir de ce moment, le rôle biologique fondamental de l'amide nicotinique comme constituant essentiel des coenzymes, ne cessera de s'affirmer. Ce sera enfin le mérite de Karrer et Warburg (84) d'élucider le mécanisme intime du transport d'hydrogène par la nicotinamide.

Par ailleurs, en 1936, A. et M. Lwoff (115) montrent que le facteur de croissance V (*Vitamin like*), isolé par Davis en 1917, s'apparente aux coenzymes I et II et que la carence en co-deshydrogénases chez les bactéries se caractérise biochimiquement par une diminution considérable du métabolisme aérobie et anaérobie de l'hydrogène. Ces faits seront confirmés par Knight (90) en ce qui concerne le staphylocoque, par Frost et Elvehjem (47) pour d'autres espèces.

La notion de « pellagre bactérienne » en s'imposant, ouvrait la voie à toute une série de recherches dans le domaine de la physiologie bacté-

rienne et démontrait à quel point la nicotinamide est indispensable à toute vie.

### *État actuel de la question*

Deux notions fondamentales paraissent formellement établies :

1° *La vitamine PP — acide nicotinique — n'intervient dans le métabolisme qu'intégrée dans la molécule des coenzymes I et II, sous forme d'amide :*

La carence en acide nicotinique est grave de conséquences parce qu'elle conditionne une carence en coenzymes, substances biologiquement indispensables.

Les coenzymes sont constitués par l'association d'un nucléotide purique (adénine + d-ribose + une molécule d'acide phosphorique) et d'un nucléotide pyridinique (amide nicotinique + d-ribose + une ou deux molécules d'acide phosphorique). Le coenzyme I (cozymase de Harden et Young) est le diphospho-pyridino-nucléotide.

Le coenzyme II — coferment de Warburg — est le triphospho-pyridino-nucléotide.

Ces coenzymes n'interviennent dans le métabolisme cellulaire, comme transporteurs d'hydrogène, qu'associés à un apo-enzyme de nature protéique, mais eux seuls participent aux réactions d'oxydo-réduction.

2° *Les coenzymes — codeshydrogénases I et II — interviennent constamment dans le métabolisme cellulaire, comme transporteurs d'hydrogène :*

D'après Warburg, leur mécanisme d'action serait le suivant : la codeshydrogénase prend deux atomes d'hydrogène au substrat et se trouve ainsi réduite, son azote devenant trivalent. La codeshydrogénase réduite cède alors son hydrogène à un autre système, qui lui est intimement associé, celui du ferment jaune où intervient la vitamine B<sub>2</sub>. La codeshydrogénase va se trouver ensuite de nouveau oxydée, avec un azote pentavalent, prête à accepter l'hydrogène. Les coenzymes interviennent ainsi dans l'oxydation de nombreux métabolites et dans un

grand nombre de réactions au niveau des différents tissus. Il nous suffira de rappeler quelques-unes de ces réactions biologiques fondamentales : transformation de l'acide lactique en acide pyruvique, du triose-phosphate en acide phosphoglycérique au cours du travail musculaire ; transformation du glucose en acide glucosique, de l'acide citrique en acide  $\alpha$  céto-glutarique au niveau du foie. Il s'agit là d'étapes essentielles au cours des phénomènes chimiques qui maintiennent la vie.

### MÉTABOLISME DE LA VITAMINE PP

On est encore assez mal renseigné sur de nombreux points concernant ce métabolisme. Nous nous contenterons d'en indiquer les phases essentielles.

#### *Absorption*

La vitamine PP est normalement apportée à l'organisme par l'alimentation, sous forme d'acide ou d'amide nicotinique, qui sont rapidement et complètement absorbés au niveau de l'intestin. L'élévation importante, précoce du taux de la nicotinamidémie après invitation, en est la preuve. Des troubles digestifs peuvent perturber cette absorption. On conçoit en particulier que les manifestations digestives de l'anicotinoase soient capables, dans ces conditions, d'aggraver la carence en réalisant un véritable « cercle vicieux ».

#### *Sort dans l'organisme — Stockage*

Normalement, l'amide nicotinique est fixée par l'organisme et participe, dès lors, à la synthèse des coenzymes.

Le foie paraît constituer la première et la principale étape de son métabolisme. Cet organe joue très certainement un rôle de premier plan dans le stockage de la vitamine. Il semble intervenir également dans l'élaboration des coenzymes. Un fait est certain : le foie se distingue des autres tissus par son exceptionnelle richesse en amide nicotinique, dont 30 à 50% s'y trouverait sous forme libre, non intégrée aux coenzymes. Cette réserve semble destinée à pourvoir aux besoins

de l'organisme et différentes expériences prouvent que les symptômes carentiels n'apparaissent qu'après épuisement de ce stock. Nous apporterons des documents plus précis sur ce point dans un prochain chapitre. Nous verrons également que le métabolisme du facteur nicotinique est gravement perturbé au cours des affections hépatiques.

Les autres organes ont une teneur en nicotinamide beaucoup moins élevée, remarquablement fixe et stable. En effet, pour un même tissu, la teneur est toujours la même (y compris chez les espèces différentes) et elle ne diminue qu'à une phase ultime de la carence. La nicotinamide s'y trouve presque totalement intégrée aux coenzymes, se présentant comme une substance constitutive du tissu, douée d'une activité biochimique précise, dont le remplacement doit être constamment assuré. En effet, comme l'ont montré A. et M. Lwoff au cours de leurs études sur les bactéries, l'intervention des coenzymes comme transporteurs d'hydrogène n'est pas purement catalytique ; elle provoque leur usure.

Les dosages de nicotinamide dans les tissus effectués par A. Lwoff et M. Morel (119) et par Kodicek (96) fournissent des réponses concordantes. Les taux habituels pour des organismes adultes et normaux seraient les suivants :

- foie : 17 mg. p. 100 g. ;
- rein : 7 mg. p. 100 g. ;
- cœur : 5,5 p. 100 g. ;
- autres tissus : 4, 4,5 mg. p. 100 g.

En cas de carence, la charge du foie et des muscles du squelette s'épuise progressivement ; par contre, la teneur des autres organes ne se modifie que très peu. Il semble qu'il y ait un déplacement de la nicotinamide vers les tissus qui en ont un besoin particulièrement impérieux. Ceci est d'ailleurs vrai pour toutes les substances ayant une activité vitaminique : le muscle cardiaque et l'encéphale se classent parmi les organes qui résistent le plus longtemps, dans tous les cas.

Il est d'ailleurs fort probable que la teneur en nicotinamide des différents tissus est légèrement supérieure aux quantités « strictement » nécessaires pour leur assurer une « vie normale ». Ceci représenterait

une sorte de saturation. Il semble même qu'il y ait possibilité de réaliser un certain degré de « sursaturation », comme le démontre l'observation de cette pellagreuse qui continuait d'éliminer de très grosses quantités d'acide nicotinique plusieurs jours après qu'on eut arrêté l'invitamination (Justin-Besançon et Lwoff).

Au total, l'organisme humain contiendrait environ 30 mg. de nicotinamide par kg. sous trois formes :

1° la nicotinamide constitutive des tissus, appartenant aux coenzymes I et II ;

2° la nicotinamide de réserve, libre, essentiellement hépatique ;

3° la nicotinamide des « pseudo-réserves », surchargeant les tissus après invitamination massive, s'éliminant progressivement.

Quant à la nicotinamide du sang, nous l'étudierons dans les prochains chapitres. Indiquons cependant qu'elle appartient essentiellement aux coenzymes des globules ; son dosage renseigne donc sur la charge de ces cellules et indirectement sur l'état des réserves, ainsi que sur la qualité de l'alimentation en ce qui concerne le facteur PP.

### *Excrétion*

Les coenzymes s'usent. Selon Lwoff, au cours des processus biochimiques où ils interviennent, il y aurait transformation d'une molécule de nicotinamide en une molécule d'une nouvelle substance, la « pyridine X », qui serait éliminée par l'émonctoire rénal. Il est certain que la nicotinamide qui a transité dans l'organisme, s'élimine sous plusieurs formes, en particulier sous forme de dérivés « méthylés ».

Nous insisterons plus longuement sur cet aspect du métabolisme de la vitamine PP car il a fait l'objet de très nombreux travaux. En outre, l'étude des formes d'excrétion urinaire de la nicotinamide serait, pour la plupart des auteurs étrangers, le meilleur test pour déceler les anicotinoses.

*Élimination urinaire de l'acide et de l'amide nicotinique :*

Les premiers, Vilter, Spies et Mathews (195) dosent l'acide nicotinique dans les urines et fixent l'élimination urinaire normale en 24 heures entre 25 et 50 mgr.

L'année suivante, aux Indes, Swaminathan (181) démontre que l'élimination urinaire des 24 heures dépend du régime mais qu'elle ne représente qu'environ 13% des quantités ingérées. Il montre aussi que les sujets carencés retiennent la vitamine dans une proportion beaucoup plus grande que les témoins, en rapport avec le degré de leur carence. Bandier (10) arrive aux mêmes conclusions. En France, les recherches de Lwoff et Lataste (111), effectuées sur l'urine des 24 heures au moyen du test *Proteus* après hydrolyse acide, montrent que, chez l'homme normal, l'excrétion urinaire des 24 heures est comprise en 3 et 5 mg. et qu'elle tombe au-dessous de 2 mg. avec un régime pellagrogène. Justin-Besançon et Lwoff ont observé que cette élimination urinaire est très faible en cas de pellagre (0 mg. 56) et qu'après invitamination, elle s'accroît beaucoup moins chez les carencés que chez les témoins. Lwoff et Lataste ont montré en outre que les résultats du test *Proteus* appliqué à l'urine ne sont pas les mêmes sur l'urine fraîche (acide nicotinique libre) et sur l'urine hydrolysée (acide nicotinique total). Le rapport acide nicotinique total sur acide nicotinique libre (coefficient de Lataste) est en moyenne de 5,6 chez les sujets normalement alimentés ; il s'élève chez les carencés. Par contre le rapport diminue après invitamination, l'acide nicotinique libre étant alors excrété en plus grande quantité. Le test de croissance du *Proteus* démontrait donc l'existence, en toutes circonstances, d'une forme cachée de l'acide nicotinique urinaire, décelable seulement après hydrolyse. L'acide nicotinique libre serait une forme de transit, dont l'élimination suit rapidement l'ingestion ; au contraire, l'acide nicotinique « caché » serait une forme utilisée, métabolisée<sup>1</sup>.

1. Chez de nombreux sujets, témoins, pellagres, malades divers, nous avons étudié l'élimination urinaire de l'acide nicotinique au moyen de la technique décrite par Y. Raoul (160b). Nous avons constaté que chez le sujet normal, bien alimenté, l'élimination urinaire quotidienne est de 3 à 5 mg. Des taux beaucoup plus faibles ont été enregistrés chez nombre de témoins et chez des femmes enceintes. Des résultats variables ont été obtenus chez les pellagres.



*Élimination urinaire des dérivés méthylés de la vitamine nicotinique :*

On considère actuellement que la plus grande partie des dérivés nicotiniques éliminés avec l'urine l'est sous une forme méthylée.

En 1906, Kutscher et Lohman avaient isolé la méthylhydroxypyridine de l'urine normale et soupçonné son origine alimentaire. Quelques années plus tard, Ackerman avait observé que les chiens recevant de l'acide nicotinique éliminaient de la trigonelline. Enfin, en 1937, Linneweh et Reinwein confirmaient la présence de la méthylhydroxypyridine et de la trigonelline dans l'urine normale et affirmaient l'origine alimentaire de ces substances.

Depuis 1940, plusieurs équipes de chercheurs américains ont démontré les rapports existant entre le métabolisme de la vitamine nicotinique et l'excrétion des dérivés pyridiniques méthylés. Melnick, Robinson et Field (128) par des dosages fractionnés sur différents produits d'hydrolyse de l'urine montrent que l'urine normale des 24 heures contient de l'acide nicotinique en faible quantité (2 à 3 mg) et de la trigonelline en grande abondance (60 mg. environ). La trigonelline, qui provient de certains aliments (végétaux, café), tombe au-dessous de 20 mg. Lorsque ces aliments sont supprimés du régime. Ils montrent ensuite que, dans ces conditions, les sujets carencés n'éliminent que fort peu de trigonelline (environ 3 mg.) et que l'invitamination nicotinique provoque surtout une élimination de trigonelline, d'autant plus importante que les réserves vitaminiques du sujet sont plus fortes. Ces constatations furent confirmées par Perlzweig (152), Kodicek (98), Goldsmith (51) qui proposèrent différents tests pour décélérer les carences, tests fondés sur l'élimination de trigonelline après administration d'une certaine dose de vitamine PP.

En 1940, Najjar et Wood (136) constatent un accroissement considérable de l'excrétion des substances à fluorescence bleue dans l'urine des pellageux traités par l'acide nicotinique. Poursuivant l'étude de ces corps, Najjar et Holt (138) isolent deux substances, F<sub>1</sub> normalement absente, présente en grande quantité dans l'urine des pellageux, et F<sub>2</sub> qui n'apparaît qu'après alcalinisation des urines, normalement présente mais en faible quantité, disparaissant en cas de carence nicotinique, reparaissant en grande abondance après invitamination. Najjar, Stein,



Holt et Kabler (139) proposeront ce test pour l'étude du métabolisme nicotinique. Cette substance  $F_2$  a été très étudiée : pour Huff et Perlzweig (75), elle serait parente de la N-méthylnicotinamide ; pour Coulson et Ellinger (19), ce serait un mélange de p- et O-carbinol de N-méthylnicotinamide <sup>1</sup>.

En effet, les travaux de Coulson et Ellinger (27) ont montré que la N-hydroxyméthyl nicotinamide était en réalité le plus important des dérivés nicotiniques de l'urine. Les recherches de Perlzweig et de ses collaborateurs plaident dans le même sens. Au total, l'acide et l'amide nicotinique ne représentent qu'une très faible proportion parmi les produits urinaires du métabolisme nicotinique. Cette forme libre apparaît surtout après invitamination ; elle est particulièrement abondante après administration d'acide nicotinique. Les dérivés méthylés ( $F_2$ , trigonelline, N-méthylnicotinamide) seraient les véritables produits du métabolisme nicotinique. Ce sont eux que l'on dose actuellement dans les urines pour déceler les états carentiels. D'après Ellinger et Benesch (28), chez les sujets normaux l'excrétion de « méthochloride de nicotinamide » serait de 6 à 8 mg. par 24 heures ; après absorption quotidienne de 100 mg. de nicotinamide, l'élimination atteindrait rapidement 25 à 32 mg. par jour et représenterait 13 à 17% de la quantité totale de nicotinamide ingérée pendant les jours d'épreuve. Chez les carencés suspects de pellagre, les valeurs correspondantes sont de 2 mg. à blanc et de 5 à 9 mg. après invitamination, ce qui ne représente que 2 à 5% de la dose ingérée. Pour beaucoup d'auteurs, la trigonelline dosée par Melnick, Kodicek, Goldsmith et le corps  $F_2$  de Najjar sont en réalité de la N-méthylnicotinamide. Il s'agit d'une question d'ordre chimique encore très discutée. En tous cas, *on retiendra qu'une partie de la nicotinamide ingérée est éliminée sous forme méthylée.*

Depuis 1942, les recherches de Huff, Perlzweig, Sarett et de leurs collaborateurs (166 et 167) ont d'ailleurs démontré expérimentalement l'importance du processus de méthylation au cours du métabolisme de la vitamine nicotinique chez l'homme, le porc, le chien et le rat.

1. Y. Raoul a étudié l'élimination des substances fluorescentes bleues au cours d'expériences semblables à celles de Najjar et Holt ( ). Il a pu confirmer ces faits et a montré l'intervention des dérivés de l'indol.

La méthylation se fait sur le noyau nitrogène de la nicotinamide ; les études de Handler et Dann (64) paraissent indiquer que le foie est le siège de cette réaction et que la méthionine est le donateur de méthyl. D'ailleurs, *in vitro*, sur des tranches de foie de rat, Perlzweig et Bernheim (154) ont pu réaliser la méthylation de la nicotinamide en présence de méthionine.

### *Biosynthèse intestinale de l'acide nicotinique*

La synthèse bactérienne des vitamines B<sub>1</sub> et B<sub>2</sub> dans l'intestin humain est parfaitement démontrée. Les recherches d'Ellinger, Coulson et Benesch (26) ont montré qu'il en était de même pour l'acide nicotinique. En effet, l'administration de sulfaguanidine, de succinylsulfathiazol (31) et de pénicilline *per os* (31), par action bactériostatique sur la flore intestinale, provoque une chute rapide de l'excrétion urinaire des dérivés nicotiniques. Ellinger et Coulson (28) ont soutenu que la flore intestinale fournirait 80% des besoins humains ; ils auraient même constaté une glossite pellagreuse après administration de tablettes de pénicilline. Bicknell et Prescott (14b) se demandent d'ailleurs si les symptômes mentaux qu'on a fréquemment observés aux États-Unis après traitement sulfamidés et qui ont été étudiés récemment, en France, par Carrot et Charlin (16b) ne seraient pas sous la dépendance d'une anicotinose.

## CHAPITRE II

### LA NICOTINAMIDÉMIE

#### I. DOSAGE — TAUX NORMAUX — VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES — INFLUENCE DE L'INVITAMINATION

Les premiers dosages de la nicotinamide dans le sang ont été effectués par Swaminathan en 1938 (181) ; par la suite, Ritsert (161) Villela (194) apportent aussi quelques résultats. Ces recherches, qui ont été faites sur l'homme et sur l'animal, n'ont comporté qu'un nombre restreint de dosages. Les valeurs obtenues sont anormalement basses.

En 1941, Hullstrung et Steitz (77) rapportent un assez grand nombre de dosages mais leurs résultats varient considérablement d'un jour à l'autre et nous pensons, avec Lwoff, que « cette énorme variabilité prouve manifestement qu'il y a en quelque cause d'erreur dans l'extraction de la nicotinamide du sang ». En effet, comme nous le montrerons, la nicotinamide est normalement d'une remarquable fixité.

Avec les recherches de Melnick et Field (130), une précision beaucoup plus grande paraît atteinte. Les valeurs qu'ils obtiennent s'accordent avec celles fournies par Lwoff et par Raoul. Ces biochimistes donnent en outre d'intéressantes précisions sur la répartition de l'amide nicotinique dans le sang, avec et sans charge. Ultérieurement, peu d'études ont été consacrées à cette question car, d'une façon générale, le dosage de la nicotinamide dans le sang n'a pas été considéré comme un test intéressant.

En Angleterre, sous l'influence de Kodicek, il a été complètement abandonné. Aux États-Unis, quelques chercheurs l'ont utilisé (150) mais il s'est agi plutôt de « sondages » que d'études méthodiques ; il ressort de ces investigations que les taux de nicotinamide dans le sang varieraient entre 3 et 8 mg.  $\%$ , ce qui correspond assez bien aux valeurs extrêmes habituelles.

En France, ce sont d'abord les recherches de Lwoff, Querido et Lataste (158), utilisant le test *Proteus*, qui vont permettre de préciser la teneur du sang en nicotinamide. Ensuite, avec N. Fiessinger, Justin-Besançon, Albeaux Fernet, Digonnet, Inbona, ces auteurs fourniront d'importantes données sur les variations physiologiques et pathologiques de la nicotinamidémie.

Depuis cinq années, en employant la méthode chimique de Raoul et Crépy, qui permet des dosages précis avec une relative facilité, nous avons essayé de préciser l'exacte signification de la nicotinamidémie. La suite de cet exposé sera une synthèse de ces recherches, réalisées en étroite collaboration avec MM. Gounelle, Raoul, Vallette, Bachet, Mande.

#### *La nicotinamidémie*

Par nicotinamidémie, on caractérise une constante biologique qui peut se définir comme la *quantité d'amide nicotinique dosée dans le sang total*.

En fait, comme l'ont montré Querido, Lwoff et Lataste (158), la presque totalité de l'amide nicotinique présente dans le sang est contenue dans les hématies. Il s'agit d'amide nicotinique combinée sous forme de coenzymes I et II.

Alors que les hématies en contiennent environ 18 mg. pour 1.000 c.c., le plasma n'en renferme que 20 à 30 mg.

La teneur du plasma en nicotinamide libre peut cependant s'accroître considérablement aussitôt après une riche invitamination. Melnick, Robinson et Field (130) ont trouvé, dans ces conditions, des taux plasmatiques très élevés (jusqu'à 2.500 mg. %), il s'agit alors d'une hypernicotinamidémie « de transit », sans grande signification. Par contre, au cours d'une invitamination progressive, c'est la charge globulaire qui augmente lentement.

Donc, la nicotinamidémie, dosée sur le sang total caractérise essentiellement la nicotinamide constitutive des hématies.

*Elle est, en conséquence, d'une remarquable fixité chez un même individu :*

Dans son ouvrage <sup>1</sup>, Youmans souligne ce fait en ces termes : « Au cours de la carence, la stabilité de l'acide nicotinique du sang (sous forme de coenzyme) est extrême et même avec une pellagre manifeste, la concentration tombe à peine au dessous des taux observés chez les sujets normaux. Dans ces conditions, la détermination du taux sanguin est sans intérêt pour le diagnostic. »

Cette opinion est partagée par la plupart des auteurs étrangers. Nous verrons qu'il y a en elle un ostracisme pour une grande part injustifié et que l'étude de la nicotinamidémie n'est pas dépourvue d'intérêt.

### *Méthodes de dosage*

Les méthodes de dosage de l'amide nicotinique dans le sang ont été étudiées dans la thèse d'Horiot (Paris 1942 (72)).

La méthode biologique de Querido, Lwoff et Lataste, qui utilise le test de croissance du *Proteus*, donne des résultats extrêmement précis mais, de l'avis même de ses auteurs c'est une méthode fort délicate, qui

1. *Loco cit.*

ne peut être réalisée que dans un laboratoire de recherche spécialisé, ce qui en limite l'emploi.

La méthode chimique de Raoul et Crépy (159) fournit des résultats tout aussi précis et à l'immense avantage d'être facile à réaliser, ce qui permet des dosages en série. C'est elle qui nous a servi au cours des recherches que nous allons exposer.

*Principes du dosage chimique de la nicotinamide dans le sang selon la technique de Raoul et Crépy*<sup>1</sup> :

On peut les résumer ainsi :

a) *bémolyse totale du sang au départ* : le sang est recueilli sur billes de verre et agité pendant dix minutes afin de la défibriner complètement. Il est ensuite dilué dans plusieurs volumes d'eau, brusquement refroidi, puis brusquement réchauffé jusqu'à température ordinaire.

b) *obtention à partir du sang d'un filtrat de protéines, privé de pigments renfermant tout l'acide nicotinique* : pour cela, défécation préalable par l'hydroxyde ferrique, ce qui permet d'opérer à un pH voisin de la neutralité où la tendance à l'absorption de l'amide est très faible.

c) *hydrolyse de l'amide en acide nicotinique* : la solution parfaitement incolore obtenue après la défécation ferrique renferme la majeure partie de la vitamine nicotinique, sous forme d'amide. L'hydrolyse de l'amide se fera avec de l'acide chlorydrique à 5% et par une ébullition franche d'au moins deux heures.

d) *dosage colorimétrique de l'acide nicotinique du filtrat hydrolysé au moyen de la réaction de Kænig* (réaction colorée de la pyridine avec le bromure de cyanogène et une amide aromatique primaire) : On fixe d'abord le bromure de cyanogène, à chaud, en milieu neutre, puis la paramino-sulfamide ou milieu acide (pH inférieur à 2), ce qui donne une coloration jaune très intense. On lit la réaction au moyen de l'électrophotomètre de P. Meunier, celui-ci étant étalonné à chaque opération avec une solution connue d'acide nicotinique.

1. Tous les détails de la technique sont exposés dans l'ouvrage de P. Meunier et Y. Raoul, *loc. cit.*

Les taux de nicotinamide obtenus avec cette méthode de dosage sont sensiblement identiques à ceux obtenus avec la méthode biologique de MM. Lwoff et Querido.

Toutes les valeurs rapportées dans le travail ont été fournies par un dosage en double, effectué par des laborantines habituées à le réaliser en série, sous la surveillance de M. Y. Raoul. Seuls ont été retenus les dosages donnant aux deux essais une différence inférieure à 5%.

Nous en donnons quelques exemples :

W.....	18/12/42	1 <sup>er</sup> Dosage.....	4 mg. 19
		2 <sup>e</sup> Dosage.....	4 mg. 39
		Différence.....	0 mg. 15
		Moyenne.....	4 mg. 26
B.....	1/12/42	1 <sup>er</sup> Dosage.....	5 mg. 09
		2 <sup>e</sup> Dosage.....	5 mg. 31
		Différence.....	0 mg. 09
		Moyenne.....	5 mg. 04
M.....	3/12/42	1 <sup>er</sup> Dosage.....	8 mg. 52
		2 <sup>e</sup> Dosage.....	8 mg. 31
		Différence.....	0 mg. 21
		Moyenne.....	0 mg. 41

#### *Les valeurs normales de la nicotinamidémie*

Si l'on excepte les résultats obtenus par Melnick et ses collaborateurs, qui sont très cohérents, les valeurs indiquées par les chercheurs américains (88, 94 et 159) varient considérablement. Les taux « normaux » seraient de 3 à 8 mg. ‰. Il est indiscutable que de telles valeurs l'observent chez des sujets indemnes de tout symptôme d'avitaminose nicotinique. En 1942, chez 80 parisiens apparemment bien portants, nous avons trouvé, avec Raoul et Vallette (160), des taux variant entre 3,2 et 11,3 mg. ‰. Nous ne pensons pas, cependant, qu'il

s'agisse de taux véritablement « normaux » ; nous estimons que les valeurs les plus basses sont l'indice d'une carence d'apport, d'ailleurs peu discutable en cette année de restrictions sévères et que le taux moyen de 6 mg. ‰ correspond mieux à l'état normal. Dans leurs premières publications, Justin-Besançon et Lwoff ont fixé entre 7 et 8 mg. ‰ la teneur moyenne normale du sang total en nicotinamide<sup>1</sup>. Ils considèrent que les variations normales de la nicotinamidémie se font entre 7 et 9 mg. ‰. Des valeurs comprises entre 6 et 7 mg. ‰ auraient une valeur d'alarme ; au-dessous de 6 mg. ‰, elles seraient franchement pathologiques.

Pour notre part, nous estimons que ces taux sont un peu trop élevés et que les valeurs normales « moyennes » de la nicotinamidémie se situent entre 6 et 7 mg. ‰. Nous montrerons, dans la suite de notre exposé, les arguments qui plaident dans ce sens. Certaines constatations faites ultérieurement par M. Justin-Besançon (82b) plaident d'ailleurs dans le même sens.

Nous avons comparé les valeurs trouvées par Melnick, Robinson et Field, Querido, Lwoff et Lataste, Raoul, Vallette et Marche (tableau LXVIII). Toutes les valeurs sont exprimées en milligrammes d'amide nicotinique par litre de sang total, cette quotation nous paraissant la plus simple et la plus logique.

#### *Variations physiologiques de la nicotinamidémie*

Comme nous le verrons bientôt, les variations physiologiques de la nicotinamidémie dépendent avant tout des apports vitaminiques qui conditionnent la plus ou moins grande richesse de l'organisme en nicotinamide.

Par invitamination importante, on modifie rapidement la nicotinamidémie, tout au moins chez le sujet normal.

Dans les conditions normales, la nicotinamidémie est en rapport avec les ingesta alimentaires ; ceux-ci ne subissant que de faibles fluctuations, la nicotinamidémie ne se modifie que lentement, lorsque les réserves de l'organisme sont en voie d'accroissement ou, au contraire, d'épuisement.

1. Ces valeurs correspondent à des taux de 15,5 à 17,9 mg. p. 1,000 c.c. d'hématies d'un sang normal dont l'hématocrite est d'environ 45%.

TABLEAU LXVIII

*La nicotinamidémie chez l'adulte normal (en mg. p. 1.000 cc. de sang total).*

AUTEURS	NOMBRE DE SUJETS	SEXE	VALEURS EXTRÊMES	MOYENNE	REMARQUES
Melnick, Robinson et Field . . . . .	25 31	.. ..	5,4 - 8,3 5,2 - 7,4	6,9 6,2	E. U. A., 1939
Querido, Lwoff et Lataste, 1939 . . . . .	180	..	- 8,5	8	France, 1939
Raoul, Vallette et Marche, 1942. . . . .	80	..	3,3 - 11,3	6	France, 1942



*En conséquence, dans les conditions normales, la nicotinamidémie est une constante d'une remarquable fixité qui, spontanément ne se modifie que fort peu.*

M. Lwoff en a rapporté des exemples, avec Fiessinger et Justin-Besançon, montrant qu'en l'absence de traitement, et même dans des conditions pathologiques, le taux de la nicotinamide du sang ne subit que de faibles fluctuations d'un jour à l'autre.

Nous avons pu vérifier le fait un grand nombre de fois et nous pouvons en fournir quelques exemples. D'autre sont rapportés dans la suite du travail (tableau LXVIIIa). Le cas de Mlle Mey... est

TABLEAU LXVIIIa

*Taux de nicotinamidémie trouvés à des examens répétés chez divers sujets.*

SUJETS	DATE	NICOTINAMIDÉMIE Mg. p. 1000 c.c. sang total	OBSERVATION
Ba.....	25/ 9/42	6,25	Témoin
	2/10/42	6,88	
Bi.....	16/12/41	5,92	Témoin
	23/12/41	5,66	
Ma.....	29/12/41	6,03	Témoin
	5/ 1/42	6,11	
	3/ 2/42	5,62	
Li.....	20/ 2/42	5,50	Diarrhée pellagreuse
	25/ 3/42	4,92	
Go.....	19/11/42	5,62	Œdème nutritionnel
	2/12/42	5,85	
Mlle Mey.....	15/ 7/42	5,54	Témoin, carence en vitamine nicotinique
	3/ 9/42	3,04	
	11/ 9/42	3,51	
	9/10/42	3,84	
	23/11/42	4,92	

particulièrement intéressant, car nous avons pu observer cette infirmière pendant de longs mois et démontrer que la cause de son hyponicotinamidémie était due à un régime extrêmement pauvre en vitamine PP d'origine animale. (Cf. p. 275).

Nous avons pu vérifier en outre que la nicotinamidémie ne subit pas de fluctuations saisonnières comme l'ascorbémie et l'hémovitamine A, ce qui s'explique aisément étant donné que les aliments qui l'apportent sont consommés pendant toute l'année.

*L'influence de l'effort physique.* Au cours d'expériences faites chez les sapeurs-pompiers, A. Vallette a dosé 13 fois la nicotinamidémie avant et après l'effort (course de 100 mètres en portant un poids de 20 kgs).

En valeur absolue, la différence entre les deux dosages ne dépasse 0 mg. 65 dans aucun cas :

7 fois elle est inférieure à 5%, donc non significative ;

5 fois, elle est très discrète (entre 5 et 7,5%) ;

1 fois, seulement elle est notable (14,4%) chez un sujet ayant une nicotinamidémie anormalement basse (2,53 puis 2,19).

D'autre part, la variation se fait dans les deux sens. On peut donc conclure que l'effort physique est sans influence sur la nicotinamidémie.

#### INFLUENCE DE L'INVITAMINATION SUR LA NICOTINAMIDÉMIE

Normalement, la nicotinamidémie s'élève rapidement au cours de l'invitamination. MM. Justin-Besançon et Lwoff ont insisté sur la distinction qu'il fallait faire entre,

— l'hypervitaminémie de « transit » se produisant aussitôt après l'invitamination, fugace, sans grande signification, et

— l'hypervitaminémie de « fond » enregistrée au moins 24 heures plus tard, stable, correspondant à la charge constitutive des hématies.

#### *La vitaminémie de transit :*

Melnick, Robinson et Field (130) ont montré que, chez un sujet à jeun, l'augmentation de la nicotinamidémie est très rapidement après

absorption de 500 mg. d'acide nicotinique ; le maximum est atteint une heure après l'ingestion et presque tout l'excès d'acide nicotinique se trouve dans le plasma. Par contre, lorsque la vitamine est absorbée à la fin d'un repas substantiel, surtout s'il s'agit d'amide, le taux sanguin maximum n'est atteint qu'en trois heures.

De leur côté, MM. Justin-Besançon et Lwoff ont rapporté les taux suivants chez un pellagreux traité par des injections sous-cutanées de nicotinamide (1 g. par injection) :

Au départ.....	4 mg. 80‰ ;
30 <sup>e</sup> minute.....	22 mg. 50‰ ;
60 <sup>e</sup> minute.....	20 mg. 9‰.

Il s'agit d'une hypernicotinamidémie de transit, car 48 heures après la première injection et 24 heures après la deuxième, la nicotinamidémie n'était que 6 mg. ‰ (élévation de 25% en deux jours).

Personnellement, chez un cirrhotique, nous avons trouvé des valeurs suivantes après administration, *per os*, de 500 milligrammes de nicotinamide :

Au départ.....	6 mg. 18‰ ;
30 <sup>e</sup> minute.....	7 mg. 50‰ ;
60 <sup>e</sup> minute.....	8 mg. 62‰ ;
24 <sup>e</sup> heure.....	6 mg. 70‰.

Nous assistons également à une élévation notable de la nicotinamidémie dans l'heure qui suit l'invitamination sans que la vitaminémie de fond soit modifiée.

D'autre part, étudiant avec F. Delbarre l'action hypoglycémiante de l'amide et de l'acide nicotinique chez des sujets à jeun (124) nous avons observé que l'hypervitaminémie de transit est déjà manifeste à la 15<sup>e</sup> minute mais qu'elle ne se retrouve plus à la 90<sup>e</sup> minute (tableau LXIX).

TABLEAU LXIX

*Action sur la nicotinamidémie d'une dose unique de nicotinamide (500 mg. « per os »).*

NOM	DATE	HORAIRE	NICOTINAMIDÉMIE (mg. p. 1,000 c.c.)
N.....	12/11/42	Départ..... 30 <sup>e</sup>	5,24 7,82
Le N.....	9/12/42	Départ..... 15 <sup>e</sup> 90 <sup>e</sup>	8,60 10,90 8,18
M.....	3/12/42	Départ..... 30 <sup>e</sup>	7,36 8,42

Il semble que l'élévation maxima, après administration d'amide nicotinique à jeun, *per os*, se produise entre la 30<sup>e</sup> et la 60<sup>e</sup> minute.

#### *Vitaminémie de fond :*

Dans leur ouvrage, MM. Justin-Besançon et Lwoff exposent les observations qu'ils ont faites avec Fiessinger et Albeaux Fernet (tableau XX, p. 60). L'évolution de la nicotinamidémie y est étudiée au cours d'invitaminations plus ou moins prolongées. En règle générale, on assiste à une augmentation notable des taux sanguins. Dans un seul cas, l'administration d'une forte dose de nicotinamide (1 gr. 50 en trois jours) n'a pas modifié la nicotinamidémie. Il s'agissait d'un tuberculeux présentant une glossite et des aphtes évoquant la pellagre.

Nous avons pu étudier l'évolution de la nicotinamidémie de fond après invitamination chez de nombreux sujets, témoins et malades, en utilisant des doses variées et des voies d'introduction différentes. Les résultats enregistrés au cours d'un certain nombre de ces expériences sont rassemblés en un tableau (tableau LXX). Ils méritent quelques commentaires.

## TABLEAU LXX

Évolution de la nicotinamidémie sous l'influence de diverses charges en nicotinamide.

NOM	DATES	NICOTINAMIDÉMIE (mg p. 1000 c.c.)	CHARGE ADMINISTRÉE	OBSERVATIONS
Mac.....I	6/10/43 81/0/43	Avant : 5.39 Après : 13.21	1 gr. de nicotinamide (per os) 2 fois par jour pendant 2 jours	Témoin
Gil.....II	29/ 9/43 1/10/43	Avant : 6.80 Après : 13.30	Idem	Cirrhose stabilisée
Pad.....III	29/ 9/43 1/10/43	Avant : 7.74 3e jour : 10.94 Après : 10.43	Idem pendant 12 jours	Insuffisance cardiaque. Hépatomégalie irréductible.
Du.....IV	9/ 9/43 10/ 9/43	Avant : 9.44 Après : 12.07	Idem pendant une journée	Carotindermie
Ca.....V	8/10/43 12/10/43	Avant : 6.30 Après : 6.52	1 gr. de nicotinamide (per os) par jour, pendant 4 jours.	Témoin.
Cla.....VI	20/ 9/43 28/ 9/43	Avant : accident (1) Après : 7.33	1 gr. de nicotinamide (per os) par jour pendant 7 jours.	Cirrhose hépato-splénomégalique avec ictère chronique (insuffisance hépatique sévère)
La.....VII	11/ 9/42 16/ 9/42 21e jour : 7.48 35e jour : 9.23	Avant : 5.25 5e jour : 5.25 21e jour : 7.48 35e jour : 9.23	0 gr. de nicotinamide (per os) par jour, pendant 35 jours.	Diarrhée pellagreuse.

(1) Nota : Les taux habituels chez ce malade étaient bas, situés autour de 4 mg. %.

TABLEAU LXX (Suite)

NOMS	DATES	NICOTINAMIDÉMIE (mg p. 1000 c.c.)	CHARGE ADMINISTRÉE	OBSERVATIONS
Ly.....VIII	26/ 8/42 8/ 9/42 22/ 9/42 30/ 9/42 13/10/42	Avant : accident..... 15e jour : 6.18..... 29e jour : 4.69..... 37e jour : 5.97..... 30e jour : 6.35.....	0 g. 50 de nicotinamide ( <i>per os</i> ) par jour, <i>pendant 50 jours.</i>	Diarrhée pellagreuse.
Lu.....IX	25/ 3/42 10/ 4/42	Avant : 4.92..... Après : 9.50.....	0 g. 50 de nicotinamide (en inj. sous-cutanée) <i>pendant 15 jours.</i>	Diarrhée pellagreuse
Ti.....X	11/ 9/42 11/10/42	Avant : 4.05..... Après : 6.52.....	0 g. 40 de nicotinamide (en inj. sous-cutanée) <i>pendant 20 jours.</i>	Erythème pellagreu
Ka.....XI	16/ 9/42 21/ 9/42 30/ 9/42	Avant : 4.07..... Après : 4.58..... Après : 9.28.....	0 g. 40 de nicotinamide (en inj. sous-cutanée) <i>pendant 15 jours.</i>	Diarrhée pellagreuse.
Rob.....XII	2/ 9/42 16/ 9/42 28/ 9/42 30/ 9/42 7/10/42 13/10/42	Avant : 4.39..... 15e jour : 5.92..... 28e jour : 7.57..... 30e jour : 6.11..... 36e jour : 9.14..... 42e jour : 8.30.....	0 g. 30 de nicotinamide (en inj. sous-cutanée) <i>pendant 42 jours.</i>	Diarrhée pellagreuse.

Les sujets I et IV avaient un premier prélèvement de sang le matin à 8 h. 30 à jeun ; ils recevaient, immédiatement après, une première dose d'un gramme de nicotinamide avec leur petit déjeuner, puis une nouvelle dose à midi au déjeuner. Un nouveau prélèvement de sang était opéré le lendemain matin à jeun, soit environ 20 heures après la seconde prise de nicotinamide. De la sorte, la saturation était très rapidement obtenue, dans un délai de 1 à 3 jours.

Les sujets V et VI ne reçurent qu'une seule dose quotidienne de vitamine, au petit déjeuner. Ni l'un ni l'autre n'atteignirent de taux élevés évoquant la saturation, malgré une invitamination respectivement de 4 et 7 jours. Ce fait ne nous surprend pas en ce qui concerne Cla... qui est atteint d'une hépatite grave, mais nous apparaît plus curieux chez Ca... qui présente des troubles neurotoniques banaux et ne peut être considérée comme une malade. La stabilité de la nicotinamidémie est d'autant plus surprenante que le taux initial n'est pas spécialement bas et que la charge administrée est relativement importante (4 g.). Ces deux exemples tendent à prouver la saturation sanguine est atteinte d'autant plus rapidement que la dose journalière est plus forte. A en juger par comparaison, avec le cas I et II, quatre grammes de nicotinamide administrée en deux jours ou au contraire en quatre jours, agissent très différemment sur la nicotinamidémie.

Les sujets VII à XII sont des pellagres observés avec Bachet et étudiés dans la thèse de celui-ci. L'amide nicotinique a été administrée tantôt *per os*, tantôt en injections sous-cutanées. Les réponses sont variables ; parfois (cas IX et XI) la nicotinamidémie dépasse 9 mg. %<sub>00</sub> dès le 15<sup>e</sup> jour ; d'autres fois (cas VII et XII), elle n'atteint ce chiffre que vers le 35<sup>e</sup> jour.

Dans la plupart des cas, malgré une charge importante et quotidienne, le plus souvent administrée par voie parentérale pour éviter une inabsorption intestinale, *l'élévation de la nicotinamidémie est lente et irrégulière* (cas VIII et XII) et la *saturation sanguine paraît difficile à obtenir* (cas VII et IX).

Il semble donc que la charge des globules rouges en nicotinamide dépende :

— de la dose administrée quotidiennement ;

— des conditions physiopathologiques existant chez le sujet étudié.

a) en ce qui concerne *la dose administrée*, deux grammes de nicotinamide paraissent réaliser une saturation maxima de sang dans un temps record. Nous avons eu l'impression, au cours de nos recherches chez les hépatiques, que la vitamine PP apportée par l'extrait hépatique, réalisait cette saturation avec le maximum d'efficacité.

b) en ce qui concerne les *conditions physio-pathologiques du sujet*, nous avons fait deux observations :

— les pellagreux neaturent leur sang que très lentement et souvent très difficilement ; l'explication la plus logique de ce fait paraît être fournie par l'épuisement des réserves. Ces malades ne rétablissent que très lentement leur réserve hépatique et, de ce fait, neaturent que progressivement leurs tissus et leur sang. La preuve en est donnée par le dosage de la vitamine PP hépatique chez un pellagreux mort après avoir reçu 6 g. 20 de nicotinamide en 21 jours ; le chiffre de 7 mg. 2 trouvé n'était que la moitié du taux normal.

— les hépatiques présentent fréquemment la même difficulté que les pellagreux pour saturer leur sang. Nous avons été surpris de n'observer que de faibles élévations de la nicotinamidémie chez certains malades cirrhotiques ou ictériques, malgré l'administration prolongée, par voie parentérale, de doses considérables d'extrait hépatique. Le fait est d'autant plus surprenant que l'extrait hépatique est normalement une source de vitamine PP agissant avec une remarquable efficacité sur la nicotinamidémie. Sans doute dans quelques cas peut-on incriminer un épuisement des réserves, mais certaines constatations s'inscrivent en faux contre cette hypothèse.

Il nous a en effet été possible de doser simultanément la nicotinamide dans le foie et dans le sang de deux hépatiques, une cirrhose hépatique en voie d'organisation et un ictère par rétention d'origine néoplasique au 3<sup>e</sup> mois. Tous deux avaient reçu de l'extrait hépatique en injection pendant plusieurs semaines avant l'intervention et tous deux avaient un foie riche en vitamine PP (19 mg. et 17 mg. 5 pour 100 g. de tissus frais).



Par contre, les taux sanguins étaient respectivement de 5 mg. 71 et 3 mg. 77‰. Il existait donc une dissociation hépato-sanguine. Comme les épreuves fonctionnelles du foie étaient modifiées chez ces deux malades, nous pensons que, dans de tels cas, le mécanisme physiologique assurant la charge des hématies et des tissus en PP à partir des réserves hépatiques est peut-être perturbé, ce qui expliquerait la dissociation hépato-sanguine et l'impossibilité de saturer le sang, malgré une forte invitamination.

Au cours de cet exposé, nous avons fréquemment utilisé l'expression « nicotinamidémie de saturation ». On caractérise ainsi la nicotinamidémie de « fond » la plus élevée qu'on puisse obtenir au moyen d'une charge vitaminique importante. Elle correspond en principe à l'état de saturation des hématies.

Envisageant cette question dans leur ouvrage, MM. Justin-Besançon et Lwoff exposent les conclusions suivantes :

Normalement, la nicotinamidémie ne dépasse pas 9 mg. 5 par litre de sang total. Field (42) indique qu'elle varierait entre 2 mg. 5 et 8 mg. 9‰. Toutefois, chez quelques sujets, Rouyer, Guerido et Lwoff ont noté des valeurs plus élevées, jusqu'à 12 mg. ‰.

Les recherches de Kohn (99) sur la teneur en coenzymes du sang s'accordent avec ces données, montrant que chez le sujet normal les nicotinamidémies les plus élevées sont d'environ 9 mg. 8‰. Deux exceptions sont notées, la nicotinamidémie atteignant alors 11 mg. ‰.

Après invitamination, la nicotinamidémie de transit peut atteindre des valeurs très élevées, supérieures à 20 mg. ‰, mais il s'agit d'un phénomène transitoire ; par contre, la vitaminémie de fond plafonne généralement entre 12 et 15 mg. ‰. Ceci s'accorde également avec les recherches de Kohn et Bernheim (100) qui ont dosé 5 mg. 95 de facteur V dans les hématies d'un sujet invitaminé, ce qui correspond à environ 11 mg. ‰ de nicotinamide.

Nos propres recherches plaident dans ce sens : dans les conditions normales, la nicotinamidémie ne dépasse que rarement le taux de 9 mg. ‰ ; elle peut cependant s'élever jusqu'à 12 ou 13 mg. ‰ après invitamination, ce qui correspond à la saturation des hématies.

(A suivre.)

**CONTRIBUTION**  
**A LA**  
**PHYSIOLOGIE DE L'ACCLIMATATION AU FROID**

par

**Mercedes THÉRIEN, PH. D.**

*Assistante, Département de recherches en acclimatation  
Institut de Biologie humaine, Faculté de médecine,  
Université Laval.*

---

**Introduction générale**

Pendant la dernière guerre (1939-1945), l'homme de la rue a réalisé subitement que le spectre entier des climats était tout près de lui. Des millions d'hommes ont expérimenté les effets inhibiteurs et nocifs des changements brusques de climats et il n'est pas exagéré de dire qu'au sortir de cette tragédie, tout le monde admettait que les problèmes d'adaptation au climat mériteraient désormais une place de choix dans les laboratoires de recherches.

Sans attendre la fin du dernier conflit, nous avons commencé, dès 1943, à l'instigation du professeur Louis-Paul Dugal, à étudier certains aspects physiologiques et biochimiques de l'acclimatation aux basses températures. Ce sont les résultats de ces travaux, surtout destinés à montrer le rôle éminemment efficace de l'acide ascorbique dans le pro-

cessus physiologique d'adaptation au froid que nous désirons exposer dans cette thèse.

Nous débuterons en résumant d'abord, en guise d'introduction, les principales connaissances acquises jusqu'ici sur la « physiologie du froid ». Ce sera là « l'état de la question » qui nous permettra de faire le point et de mettre un peu d'ordre dans le dédale des publications et des idées sur cette question.

Nous exposerons ensuite, sous le titre « Travail expérimental », la partie vraiment originale de ce travail, celle où nous décrirons les méthodes, protocoles, résultats, etc., de toutes les expériences faites sur ce sujet.

### Première Partie

#### ÉTAT ACTUEL DE NOS CONNAISSANCES SUR LA PHYSIOLOGIE DU FROID

##### I — EFFETS PHYSIOLOGIQUES DU FROID CHEZ LES MAMMIFÈRES (Y COMPRIS L'HOMME)

*1° Comment les mammifères, exposés au froid, réussissent-ils à maintenir leur température corporelle constante ?*

On appelle animaux à sang chaud ou homéothermes les mammifères et les oiseaux, parce que leur température corporelle demeure à peu près constante (98.5°F.) même lorsque la température ambiante varie de 0°F. (ou moins) à 100°F. (ou plus). Mais comment ces animaux luttent-ils contre les variations de température du milieu extérieur ? Quels sont, au juste, les mécanismes de thermorégulation ?

Nous nous limiterons, ici, à décrire ce qui se passe chez les mammifères exposés au froid, et nous en profiterons pour faire la revue et la synthèse des travaux qui nous semblent des contributions importantes à la « physiologie du froid ».

Plusieurs auteurs, en particulier Thauer (168), Burton (30), Bazett (21), Deighton (44), Scott (147), Lewis (109) et Lefèvre (109) ont contribué, d'une façon notoire, à augmenter et à préciser nos connaissances dans ce domaine.

#### A. — CONTROLE DE LA PERTE DE CHALEUR :

a) La première réaction de défense de l'organisme contre un froid modéré est une diminution de perte de chaleur au moyen de la vaso-constriction. Selon Hardy et DuBois (71), cette vaso-constriction atteint à peu près son maximum à une température ambiante de 28°C. (chez un homme nu) ; elle ne devient pas plus intense à 22°C. sauf, cependant, dans des conditions d'acclimatation.

Le rôle de la vaso-constriction dans le contrôle de perte de chaleur est de diminuer la conduction thermique des tissus périphériques ; dans ces conditions, la température de la peau est presque toujours plus basse que la température rectale. La conduction thermique est alors représentée par le nombre de calories dégagées par chaque mètre carré de la surface de la peau lorsque la différence entre la température rectale et celle de la peau est de 1°C. (71). Ainsi, à une température extérieure de 35°C., Hardy et DuBois ont obtenu une valeur de 25 calories par degré centigrade, par heure, par mètre carré ; à 28°C. : 10 calories, et à 22°C. : 9 calories seulement. C'est dans les extrémités que la vaso-constriction est plus intense, elle est aussi plus marquée dans les parties périphériques des extrémités (87 et 116). Ainsi, sous l'influence d'un froid modéré, la main est plus froide que l'avant-bras, les doigts plus froids que la main (2), etc.

D'après ce qui précède, nous voyons l'importance de la vaso-constriction dans le contrôle de perte de chaleur, mais nous voyons aussi que son rendement est maximum à une température relativement élevée. A des températures plus basses, d'autres moyens doivent être employés pour maintenir à son niveau normal la température corporelle (vêtements chauds, exercices, etc.).

#### b) *Modifications morphologiques et chimiques du sang :*

Non seulement l'exposition au froid provoque-t-elle une vaso-constriction, mais aussi diminue-t-elle le volume sanguin (15, 16, 19 et 162). Cette diminution du volume sanguin est causée par une redistribution de l'eau dans le foie, dans les espaces intercellulaires (17) et dans l'urine (4 et 32) ce qui provoque une plus grande concentration des globules rouges (4 et 163) et des protéines (163).

Le phénomène parallèle de la diurèse qui se manifeste aux premiers jours de froid, est très connu (32).

c) *Vasodilatation :*

A un moment déterminé par l'intensité du froid ou par la longueur de l'exposition, ou par les deux facteurs combinés, la vaso-constriction est suivie de vaso-dilatation (109) sur toute la surface de la peau, mais spécialement sur la surface des mains, des pieds, des oreilles, des joues et du nez.

Lewis (109) croit que la dilatation des vaisseaux est une réaction protectrice contre un trop grand refroidissement de la peau. Cette réaction n'est pas continue : la vaso-constriction et la vaso-dilatation, visibles à une température de 15°C., alternent dans une espèce de cycle récurrent.

Toujours selon Lewis, l'histamine (ou substances histaminiques) libérée par les tissus blessés sous l'influence du froid serait la cause d'une dilatation des vaisseaux sanguins. On sait que toute blessure provoque une décharge d'histamine et que l'histamine, à son tour, produit une dilatation des vaisseaux. Or, au début de l'exposition, le froid blesse plus ou moins profondément les tissus de la peau, parce que celle-ci est moins bien protégée contre la température extérieure ; ceci cause alors une libération d'histamine (128) et la dilatation des vaisseaux s'ensuit, la chaleur dégagée augmente et la peau se réchauffe : cette réaction contrebalance, dans la peau, l'effet refroidissant de la vaso-constriction antérieure. Cette vaso-dilatation, décelable à la rougeur de la peau, n'est pas due seulement à la température, comme Lewis a pu le démontrer par l'expérience suivante :

Si, à l'aide d'un tourniquet, on empêche le sang de circuler dans un bras, et si on applique ensuite un cube de glace à un endroit quelconque du bras, aucune rougeur n'apparaît à cet endroit. On peut alors plonger le bras dans l'eau chaude et le réchauffer complètement. Lorsqu'on enlève le tourniquet, on voit apparaître une rougeur de la peau à l'endroit même où, précédemment, on avait appliqué le cube de glace. Il y a donc eu, au moment de l'application locale du froid, production d'une substance vaso-dilatatrice. Cette substance ne peut pas atteindre les vaisseaux superficiels de la peau lorsque la circulation sanguine est

arrêtée, mais aussitôt que le sang circule de nouveau, elle atteint les vaisseaux sanguins qui se dilatent et donne cette coloration rouge de la peau, quelle que soit la température du moment.

La théorie de Lewis sur la production d'histamine peut d'ailleurs expliquer la sensibilité excessive de certains individus au froid (29, 50, 51, 84, 85, 92, 129 et 175) : chez eux, la production d'histamine serait tout simplement plus intense, le phénomène normal de défense plus ou moins exagéré. La même hypothèse vaut pour les cas d'urticaire et les chutes subites de pression artérielle imputables au froid.

#### B. — ÉLEVATION DU MÉTABOLISME (4, 113 et 161) :

##### a) *Définition :*

Le métabolisme est un terme général employé pour désigner l'ensemble des processus chimiques qui s'opèrent dans l'être vivant. De ces processus dépendent la croissance et la production de chaleur de l'organisme, l'énergie nécessaire pour l'activité musculaire ainsi que pour le bon comportement des fonctions vitales (Best et Taylor).

##### b) *Régulation chimique et frisson :*

L'organisme réagit contre le froid non seulement en essayant de diminuer sa perte de chaleur, mais aussi en augmentant sa production calorique, soit par une hyperactivité des glandes endocrines (surrénales, thyroïde et hypophyse), soit par contraction musculaire involontaire (frisson).

Un homme nu, volontairement immobile, placé à une température ambiante de 28°C. ou moins, est incapable, après un certain temps, d'empêcher une baisse progressive de température rectale, même si la vaso-constriction est à son maximum (71). Lorsque la température environnante est plus basse que 25°C., il suffit de quelques heures pour que cette diminution de la température du corps soit arrêtée par le frisson.

Le frisson est une forme d'activité musculaire ; lorsqu'un muscle se contracte, il y a toujours production de chaleur. Or, le frisson n'est pas autre chose que la contraction, répétée plusieurs fois, des muscles

involontaires qui ne font aucun travail. Toute la chaleur produite est alors utilisée comme chaleur (et c'est de cette façon que le frisson contribue à l'augmentation du métabolisme au froid).

On appelle « régulation chimique » l'augmentation de production de chaleur sous l'influence du froid alors que n'apparaît aucune forme d'activité musculaire. Elle serait due à une hyperactivité de la thyroïde et des surrénales (24, 33, 54, 117 et 140). La question de savoir si le frisson précède l'accroissement de métabolisme ou vice-versa (87) est vivement discutée.

Pflüger (131), en 1878, a montré qu'il n'y avait aucune augmentation de métabolisme chez un animal exposé au froid, si ses muscles étaient paralysés par le curare. Plus récemment, Hemingway et Hathaway (77) Burton et Bronk (31) ont prétendu également que le frisson précède l'augmentation du métabolisme.

Par contre, plusieurs chercheurs ont prouvé qu'il peut y avoir augmentation de métabolisme sans qu'il y ait le moindre frisson (75, 87 et 98). Nous rapportons brièvement ici une expérience de Cannon (33) qui le démontre amplement : il introduit de l'eau glacée dans l'estomac de ses sujets et constate une augmentation de consommation d'oxygène de 16 à 38% (indiquant un accroissement de métabolisme) sans percevoir le moindre signe d'activité musculaire.

De toute façon, il semble certain que la thyroïde et la surrénale soient stimulées par le froid (33) :

— *Thyroïde.* Durant l'hiver, l'activité de la thyroïde est accrue chez le pigeon (139), le mouton et le bœuf (148). On a aussi observé histologiquement une hyperactivité évidente de la thyroïde chez les animaux exposés au froid (13, 39, 70, 120 et 165). De plus, Korenchevsky (97), et d'autres auteurs (1, 27, 38, 55 et 130) ont montré que l'hypothermie des lapins exposés au froid est plus grande chez les thyroïdectomisés que chez les témoins (170) et Leblond a montré l'importance de la thyroïde pour la résistance des rats au froid (108). Korenchevsky (97) ainsi que Turner (171) ont prouvé que l'injection de thyroxine chez les animaux exposés au froid empêche ou, du moins, diminue l'hypothermie. Une expérience plus spectaculaire de Schenk (145) montre que le sang d'un chien déjà exposé au froid peut, *sauf s'il est thyroïdecto-*



misé, augmenter la production de chaleur d'un deuxième chien gardé à température normale.

D'après les expériences de Uotila (174) Wolf et Greep (178), il semble exister une relation entre l'hypophyse et la thyroïde : il n'y a aucune hyperactivité thyroïdienne (observée histologiquement) chez des animaux exposés au froid et hypophysectomisés.

— *Surrénale*. Chez les chats uni-surrénalectomisés, le frisson est plus intense et dure plus longtemps (33). De plus, le froid provoque une moins grande production de chaleur chez les animaux uni-surrénalectomisés (88) ou totalement surrénalectomisés (73) que chez les témoins normaux, et la résistance au froid d'animaux surrénalectomisés est moins grande (45, 73, 79, 112 et 152). Enfin, l'exposition à un froid modéré ou intense fait augmenter le poids des surrénales (53 et 161) indiquant par là une hyperactivité de la surrénale ; disons que non seulement le froid mais aussi tous les agents endommageants (traumatismes, brûlures, etc.) provoquent une hyperactivité des surrénales attribuable à une augmentation d'activité de la zone corticale (28, 73, 74, 112, 132, 150, 166 et 172). Il faut mentionner, cependant, que certains auteurs, notamment Morin (121) et Schæffer (144) ne croient pas que la zone responsable soit le cortex, mais bien la médullaire. Cette hyperactivité de la thyroïde, des surrénales et probablement aussi de l'hypophyse (28, 80 et 112), du foie (54 et 80), du cœur et des reins (80) causée par le froid, indique nettement qu'il y a plus de réactions chimiques (en somme une plus grande régulation chimique), plus de chaleur produite et dégagée, en d'autres termes, qu'il y a augmentation du métabolisme, assurant le maintien de la température corporelle.

#### C. — RÔLE DU SYSTÈME NERVEUX :

Plusieurs des réactions que nous venons de décrire (vaso-contriction, vaso-dilatation, régulation chimique, frisson) sont sous le contrôle du système nerveux (hypothalamus).

##### a) *Hypothalamus* :

L'hypothalamus est le thermostat des homéothermes (141). En effet, la section du cerveau en avant de l'hypothalamus laisse à un animal



ses mécanismes thermorégulateurs intacts, tandis qu'une section en arrière de l'hypothalamus rend un animal poikilotherme (18 et 22). La partie antérieure de l'hypothalamus protège l'organisme contre une élévation de température (94 et 134), la partie postérieure, contre les effets du froid.

Tous ces avancés ont été prouvés expérimentalement sur des animaux ; les méthodes employées consistaient surtout à réchauffer le sang de la carotide cervicale (91) ou même un endroit spécifique du cerveau (134). On a aussi constaté que la destruction de la partie postérieure ou de la partie antérieure de l'hypothalamus inhibe les mécanismes de défense d'un animal contre toute sensation de froid ou de chaleur (10) ; on a déclenché de cette façon des cas d'hypothermie ou d'hyperthermie très avancés dans des conditions de température plutôt modérée (119 et 134).

Il est impossible de vérifier ces faits sur l'homme, mais disons, pour confirmer ces expériences, qu'on a souvent constaté, à l'autopsie, des lésions de l'hypothalamus chez des sujets qui souffraient d'une mauvaise régulation thermique (10 et 43).

#### *b) La peau :*

Par ses réflexes, la peau joue un rôle d'une extrême importance dans la thermorégulation. Kuno (102) a montré qu'une simple application froide sur une surface quelconque de la peau inhibe la transpiration généralisée sur tout le corps ; cette transpiration cesse si rapidement qu'il est difficile d'attribuer ce phénomène au fait que le sang refroidi ait atteint l'hypothalamus. Toutefois, la grandeur de la surface exposée est un facteur important : ainsi, il peut arriver que la transpiration ne cesse que 10 ou 15 minutes après l'application du froid sur une surface trop restreinte (82) ; l'hypothalamus peut alors être responsable de cette inhibition retardée (72).

La température de la peau est probablement le premier déterminant du confort de l'organisme ; lorsqu'elle se maintient à 33°C., un sujet n'éprouve aucune sensation de froid ou de chaleur. Cependant, si les stimulants de la peau (qui avertissent l'organisme d'un changement dans la température ambiante) ne réagissent plus, l'organisme peut

alors se méprendre sur les conditions de sa température. Ainsi, Liljes-trand et Magnus (111) ont constaté que des sujets immergés dans un bassin d'eau froide, où l'on a ajouté du  $\text{CO}_2$ , ne perçoivent aucune sensation de froid ; les stimulants réflexes de la peau étant temporairement insensibilisés, les sujets se sentent confortables même si leur température rectale subit une baisse considérable ; la vaso-constriction est à ce moment très faible et la production de chaleur n'augmente pas. En un mot, les réactions normales de défense contre un abaissement de la température interne n'entrent pas en jeu.

Une expérience semblable montre que plusieurs des réflexes protecteurs de la peau sont diminués en vigueur, si un sujet placé préalablement dans un bain d'eau froide durant une demi-heure est transporté immédiatement dans un autre bain de  $1^\circ\text{C}$ . moins froid que le précédent. Dans ces conditions, la température rectale du sujet est plus basse que s'il avait été immergé directement dans le deuxième bain sans passer auparavant dans un bain plus froid (17). On interprète de la même façon le fait qu'une personne cesse de frissonner si on l'entoure d'une simple couverture (20).

Ces exemples nous renseignent clairement sur le rôle essentiel de la peau dans le mécanisme thermorégulateur. Ses réflexes déterminant le confort de l'organisme, il est donc important de tenir constamment en éveil ses stimuli thermorégulateurs.

La peau peut aussi s'adapter au froid de telle façon que la sensation de froid éprouvée au début de l'exposition à une basse température donnée disparaisse graduellement. Mais cette adaptation s'effectue seulement à cette température donnée ; ainsi, lorsqu'on plonge le bras d'un individu dans un bain à  $5^\circ\text{C}$ . au-dessous de la température froide initiale, la sensation de froid éprouvée par la peau est aussi intense (179) que si la main avait été exposée dès le début à cette température plus froide.

## **2° Acclimatation au froid :**

Les mots adaptation, acclimatation sont des termes dont la signification physiologique exacte est peu connue. On parle d'organismes adaptés au froid ou à la chaleur mais on connaît peu les changements

physiologiques exacts qui s'opèrent dans l'individu qui s'acclimata. La littérature sur l'acclimatation au froid proprement dite est très restreinte ; Yaglou, Bazett et ses collaborateurs, les premiers, ont attiré l'attention des physiologistes sur ce problème important.

A. — EXPÉRIENCES DE YAGLOU (180) :

Yaglou a constaté que les personnes habituées au froid sont plus confortables à une température froide que des individus normalement exposés à une température plus chaude. De ce fait, Bazett et ses collaborateurs (23) ont émis l'hypothèse qu'en plus des changements physiologiques observés lors d'une courte exposition au froid, il doit se produire dans l'organisme vivant exposé au froid toute une série d'autres réactions plus lentes permettant l'acclimatation réelle.

B. — EXPÉRIENCES DE BAZETT ET SES COLLABORATEURS :

a) *Modifications du sang :*

L'adaptation au froid est accompagnée des phénomènes suivants : une vaso-constriction progressive, une lente diminution du volume sanguin et plasmatique, une augmentation de la concentration de l'hémoglobine et des protéines du plasma (163). Ces réactions n'atteignent leur maximum qu'après plusieurs jours d'exposition au froid. Par contre, certains auteurs allemands (14) ont montré que l'adaptation au froid amène une diminution de la vaso-constriction, une augmentation de la circulation du sang et ne provoque aucune modification sanguine ; il est possible, cependant, qu'il s'agisse de phénomènes distincts dans le temps.

De plus, au moment de l'entrée au froid (21.1 à 24.6°C.), après un séjour d'une semaine dans une chambre chaude, il y a d'abord une diminution des battements du cœur et de la pression artérielle suivie d'un retour au niveau normal.

b) *Échanges caloriques (32) :*

Durant la première journée d'exposition au froid, la température rectale d'un individu baisse de 0.5°C. ; mais, dès la deuxième ou troisième

journée, elle commence à remonter graduellement. La perte de chaleur par évaporation diminue rapidement au début, lentement durant les deux jours suivants, pour atteindre ensuite sa valeur normale au bout de cinq jours. Au contraire, la perte de chaleur par radiation et conduction augmente rapidement au début de l'exposition au froid, diminue légèrement durant les deux jours suivants et ré-augmente lentement pendant le reste de la période de cinq jours.

*c) Augmentation du métabolisme :*

Toujours selon Bazett et ses collaborateurs, des sujets placés dans une chambre froide ont un plus grand appétit qu'à température normale et choisissent les aliments de meilleure valeur calorique. Ces observations ont été confirmées par Donhoff et Vonotsky (46), Dugal, Leblond et Thérien (49).

Ajoutons que Crile (40) a rapporté que les Esquimaux ont un métabolisme basal de 14 à 21% au-dessus de la normale. Au contraire, les personnes vivant à la Nouvelle-Orléans ont un métabolisme basal de 10% en-dessous du taux normal. Une observation semblable est celle qui concerne les enfants exposés régulièrement à l'air froid et dont le métabolisme de base est augmenté (83). Enfin, on a souvent constaté que des individus exposés au froid pendant de longues périodes consomment plus d'oxygène pendant et après l'exposition. L'augmentation de métabolisme après l'exposition peut durer plusieurs semaines (86, 88, 140 et 146).

Tout ce que nous avons dit auparavant au sujet des surrénales et de la thyroïde serait pertinent à ce chapitre sur l'acclimatation au froid.

C. — EXPÉRIENCES DES RUSSES DANS L'ARCTIQUE :

La seule exception au fait que l'acclimatation au froid implique une augmentation de métabolisme est celle qui a été rapportée par les Russes au cours d'une série d'expériences dans l'Arctique. Voici en résumé quelques-uns des principaux résultats obtenus par les Russes (143) :

1. Durant le jour polaire, le métabolisme augmente de 13% (ce qui correspond aux données ci-dessus), tandis que pendant la nuit polaire,

la consommation d'oxygène baisse de 23% en-dessous de la normale. Durant cette nuit continue, Sinadsky (157, cité dans 143) a aussi constaté un gain de poids, un dépôt de graisse sous-cutanée, une perte d'appétit, un ralentissement du rythme et une diminution de l'amplitude respiratoire. Le tonus musculaire du cœur est diminué et le pouls ralentit, les contractions cardiaques sont plus faibles, le nombre de globules rouges et la concentration d'hémoglobine baissent ; Kagan et Kuzmenko (90, cité dans 143) ont souvent constaté une légère anémie. Une sensation de somnolence et de dépression et, souvent aussi, un état aigu d'anxiété, de nervosité et d'hystérie se manifestent pendant la nuit polaire. Il est difficile d'interpréter cette diminution de métabolisme, mais il est possible, cependant, que l'absence de lumière solaire en soit au moins partiellement responsable, car le nombre de globules rouges et la concentration d'hémoglobine augmentent et une sensation de bien-être réapparaît chez les sujets exposés régulièrement aux rayons ultra-violets ou aux radiations des lampes de quartz. On sait aussi, par ailleurs, que l'absence complète de soleil chez les animaux hibernants réduit le métabolisme, provoque un gain de poids et une déposition de graisse sous-cutanée.

2. Les Russes ont aussi observé que le scorbut est très fréquent chez les blancs qui séjournent quelque peu dans l'Arctique.

3. Durant la purga (tempête violente et fréquente en hiver) les sujets éprouvent des réactions particulières qui se manifestent très souvent deux ou trois jours *avant l'annonce* de la tempête. Ces réactions sont les suivantes : contractions du cœur moins rapides mais plus fortes, respiration courte et sensation d'asphyxie (125 et 157, cités dans 143). Quant aux réactions mentales, elles sont les mêmes que celles qui apparaissent durant la nuit polaire, mais sont beaucoup plus prononcées.

On peut, en partie du moins, attribuer ces réactions à des phénomènes d'auto-suggestion, mais il est plus que probable que certains phénomènes physiologiques encore inconnus aient ici leur importance.

#### D. — RÉGIMES :

Le fait, généralement admis, que l'acclimatation au froid soit accompagnée d'une augmentation de métabolisme, suggère l'emploi d'un régime différent de ceux ordinairement adoptés dans d'autres climats

(riche en sucres), pour l'adaptation aux basses températures (46, 65, 89 et 93).

Nous avons nous-mêmes participé à des recherches dans ce domaine (49) et nos travaux ont montré qu'un régime riche en graisses est meilleur qu'un régime riche en glucides pour l'acclimatation et la résistance (survie) du rat blanc au froid. Ces résultats ont été confirmés sur l'homme par Keeton *et al* (93).

## II. — FROID INTENSE

### A. — Méthodes employées pour étudier ses effets chez l'homme :

#### a) Anesthésie par le froid :

La nouvelle méthode d'anesthésie introduite par Allen (8), qui suggère une application froide et locale ainsi qu'un tourniquet au-dessus de la partie gelée, est très répandue. Cette méthode possède les avantages de prévenir les hémorragies opératoires, de diminuer le taux de mortalités causées par l'anesthésie générale, et de permettre de réaliser très souvent certaines opérations (amputations) qui, autrement, seraient difficiles ou presque impossibles (37, 104, 110, 126 et 182).

Plusieurs expériences fondamentales entreprises sur des animaux (28, 56 et 164) ont donné d'excellents résultats, entre autres, celles de Allen (7) qui montrent qu'un chien peut survivre durant six heures à une obstruction complète de l'aorte abdominale, à condition, toutefois, que la première partie inférieure du corps soit refroidie ; sans l'application du froid, la mort presque immédiate est inévitable. En plus, Allen a prouvé que la portion libre de l'intestin peut être ligaturée durant cinq heures sans que les suites de cette opération soient plus graves que celles d'une simple laparotomie, si l'intestin est refroidi pendant toute la période d'obstruction.

Il faut dire, cependant, que l'emploi de cette méthode en chirurgie, est vivement critiqué pour les raisons suivantes : l'application locale du froid blesse les nerfs de la région anesthésiée, retarde la cicatrisation (37, 104 et 137) et provoque un choc postopératoire plus intense. Ce dernier inconvénient, cependant, peut être éliminé en ne réchauffant pas trop rapidement la partie gelée.

*b) Analgésie post-opératoire (par le froid) :*

Krieg (100) a montré que l'application d'un froid de 6°C. donne un soulagement analgésique comparable à celui de la morphine dans les cas de douleurs postopératoires.

Mentionnons ici que plusieurs auteurs (12, 36, 96, 101 et 136) ont prolongé et même augmenté la survie des animaux après un choc hémorragique en provoquant systématiquement une hypothermie (température rectale de 35°C.).

*c) Traitement du cancer par le froid :*

Smith (158) croit que le froid a un effet léthal plus marqué sur les cellules cancéreuses que sur les cellules normales ; cette opinion de Smith est basée sur des résultats d'examens histologiques. L'emploi thérapeutique du froid a été proclamé efficace dans les cas de tumeurs malignes (9, 61, 159 et 167).

Dans tous les cas que nous venons de citer, nous ne sommes pas tellement intéressés aux méthodes elles-mêmes, mais bien à la contribution qu'elles ont pu apporter à la « physiologie du froid », en permettant des observations sur les effets du froid qu'on n'aurait jamais osé étudier expérimentalement sur l'homme, à moins d'avoir le sadisme et la brutalité d'un Rascher et d'un Himmler.

*d) Méthode de Rascher (6) :*

On connaît maintenant les expériences entreprises par un certain Rascher sur des prisonniers du camp de concentration de Dachau, durant la dernière guerre. Ces expériences consistaient à exposer les prisonniers, anesthésiés ou non, à un froid fatal ou du moins léthal et avaient pour but de savoir quels étaient les moyens efficaces pour ranimer ces « hommes ».

**B. — RÉSULTATS :**

Toutes ces méthodes ont évidemment permis de connaître quels étaient les effets physiologiques du froid intense sur l'homme. Voici les principaux résultats, surtout extraits des travaux de Rascher.



a) *Réflexes et conditions mentales :*

Les sujets anesthésiés et immergés dans l'eau froide (2 à 3°C.) gémissent et font des mouvements de défense durant les cinq premières minutes d'immersion ; après cette période, tout mouvement cesse. Chez les individus non anesthésiés, les réactions sont les mêmes, mais, de plus, l'amnésie devient complète lorsque la température rectale atteint 33.3°C. et les sujets perdent conscience à peu près au moment où la température du corps est de 31°C., soit 15 minutes après l'immersion.

b) *Rigidité musculaire :*

Lorsque la température rectale a atteint 31°C. (période où les sujets perdent conscience) la rigidité musculaire apparaît. Elle devient, par la suite, de plus en plus intense, et plus marquée, surtout dans les bras qui sont repliés et serrés autour du corps. Si la température continue de baisser suffisamment, la rigidité musculaire cesse subitement. Avant cette période, que l'on peut appeler période fatale, il est possible de sauver les sujets en les plongeant immédiatement dans un bassin d'eau à 50°C. durant 10 minutes. Mais la disparition soudaine de la rigidité musculaire est le plus sûr indice d'une mort certaine.

c) *Respiration :*

Durant la période de rigidité musculaire, la respiration est difficile. La mort des sujets se manifeste d'abord par l'arrêt des battements du cœur, suivi, vingt minutes plus tard, de la cessation de la respiration. L'autopsie révèle une grande diminution de la concentration du CO<sup>2</sup>, dans le sang veineux et artériel.

d) *Sang :*

Au moment de l'immersion dans l'eau froide, les battements du cœur sont accélérés jusqu'à une valeur de 120 - 140 par minute ; cinq ou dix minutes après, les battements ralentissent et atteignent un rythme de 50 par minute : la température rectale est alors à 34°C. ; quant à la phase « fatale », elle est accompagnée de battements extrêmement irréguliers et d'une fibrillation artiale.

Enfin, ajoutons que le volume sanguin diminue, la concentration de l'hémoglobine augmente de 10 à 20%, le nombre de leucocytes di-



minue, la concentration du sucre dans le sang augmente considérablement (80 à 100%) et que la viscosité sanguine est très grande.

Disons que la plupart de ces résultats auraient pu être obtenus par expérimentation sur les animaux.

#### C. — MANIFESTATIONS PATHOLOGIQUES DUES AU FROID INTENSE :

L'exposition fréquente ou prolongée des extrémités au froid provoque certains troubles pathologiques tels que les engelures (*Chilblains*), les pieds de tranchée (*trench foot*) et les gelures (*frostbite*), qui sont de véritables gelures des tissus.

##### a) *Engelures* :

Lewis (109) croit que la production d'histamine est la cause pathologique des engelures. Haxthausen (76) a aussi montré qu'il existe un état permanent de vaso-constriction des artérioles et de dilatation des capillaires. De plus, le sang circule lentement et difficilement, la consommation d'oxygène des tissus est ralentie. Dans des conditions d'engelures, les extrémités sont enflées, marquées de taches rouges et sont cyanosées. Les patients éprouvent alors des douleurs et des démangeaisons et dans des cas avancés, il peut se produire des phlyctènes qui dégénèrent en crevasses. Comme nous l'avons déjà mentionné (page 000) certaines personnes sont plus susceptibles au froid et sont, par conséquent, plus susceptibles aux troubles pathologiques causés par des expositions longues ou fréquentes.

##### b) *Pieds de tranchée* :

Le facteur étiologique des pieds de tranchée est l'exposition continue à un froid modéré et humide et non à des conditions de congélation. Les pieds de tranchée n'ont aucune relation avec les gelures qui impliquent la congélation actuelle des tissus (66 et 173). Apparemment, l'effet nocif causé par l'humidité vient du fait que l'eau a une plus grande conduction thermique que l'air (160). De telles conditions de refroidissement blessent les nerfs et les vaisseaux sanguins des tissus exposés (107) et la douleur qui accompagne la nécrose des extrémités est due à l'anoxie

et à la contraction des tissus en cicatrisation qui recouvrent les nerfs (177).

c) *Gelures* :

Comme nous l'avons dit, il s'agit ici d'une congélation actuelle des tissus (103 et 109). Dans des expériences entreprises sur des lapins, Lange et Boyd (105 et 106) ont étudié, au moyen d'injections de fluorescine, les changements de circulation cutanée provoqués par l'application d'un froid excessif sur les membres périphériques. Durant les 30 à 120 minutes qui suivent l'application froide, la vaso-constriction est si intense, qu'il est impossible de voir le sang circuler ; cette période de constriction des vaisseaux est suivie d'une vaso-dilatation. Finalement les parois sanguines se contractent de nouveau (confirmation de Kramer (99), confirmé par Friedman (57), la thrombose due à la congglomération (et non à la *coagulation*) des globules rouges apparaît et la gangrène se développe. Les mêmes auteurs ont aussi montré que l'injection d'héparine après l'application froide empêche la thrombose des vaisseaux et la gangrène des tissus. Ces résultats excitants sont maintenant appliqués chez l'homme (52).

## Deuxième Partie

### TRAVAIL EXPÉRIMENTAL

#### INTRODUCTION

Comme nous l'avons montré dans la partie bibliographique de ce travail, les mécanismes physiologiques et biochimiques de l'acclimatation au froid sont encore peu connus. L'adaptation aux changements de température et au climat froid reste, encore aujourd'hui, un problème sans solution, dont l'importance est capitale et dépasse de beaucoup les cadres de la science pure.

Dans ce travail expérimental, nous avons essayé d'apporter une contribution à l'étude de la « physiologie du froid » ; nous nous sommes limités à préciser, le plus complètement possible, le rôle physiologique ou biochimique de l'acide ascorbique dans la résistance et l'acclimatation aux basses températures.

Nos expériences concernent évidemment la partie « régulation chimique » de l'adaptation au froid ; elles se divisent en cinq chapitres principaux :

1. teneur en acide ascorbique dans les tissus d'animaux et le rôle de cette vitamine dans la résistance et l'acclimatation au froid ;
2. influence de l'acide ascorbique sur l'activité des surrénales au froid ;
3. excrétion urinaire de l'acide ascorbique et la relation entre cette excrétion et la résistance et adaptation au froid ;
4. influence de l'acide ascorbique sur le compte globulaire des animaux exposés au froid ;
5. relation entre l'acide ascorbique administré et la concentration d'histamine présente dans les surrénales et reins d'animaux exposés au froid.

#### I. — ACIDE ASCORBIQUE DANS LES TISSUS D'ANIMAUX ; SON RÔLE DANS LA RÉSISTANCE ET L'ACCLIMATATION AU FROID

Des travaux antérieurs de Frommel et Loutfi (58), Parvis (127), montrant que la teneur en acide ascorbique diminue dans les tissus de cobayes exposés au froid, posaient le problème de la nécessité de cette substance pour l'acclimatation et la résistance aux basses températures. Nous avons cru que la solution de ce problème serait facilitée, d'abord, par l'étude des variations spontanées de l'acide ascorbique chez le rat blanc (animal capable de synthétiser cette vitamine) exposé au froid, et, aussi, par l'étude de la teneur en acide ascorbique des tissus de cobayes (animal incapable, comme l'homme, de synthétiser cette substance) exposés au froid, recevant différentes doses déterminées de cette vitamine.

#### A. — MÉTHODE DE DÉTERMINATION (acide ascorbique) :

##### 1° *Prélèvement des organes :*

L'animal (rat ou cobaye) est d'abord anesthésié à l'éther et, s'il s'agit d'un animal exposé au froid, celui-ci est anesthésié immédiatement après la sortie de la chambre froide. Les organes (foie entier ou partiel, reins et surrénales décapsulés, testicules) sont prélevés le plus rapidement possible et placés chacun dans des verres de montre, en ayant bien soin

de prélever chaque organe au complet (sauf le foie, lorsqu'il n'est pas nécessaire de connaître son poids entier). A partir de ce moment, les tissus sont manipulés avec des tiges de verre afin d'éliminer tout contact avec un métal quelconque qui pourrait détruire tant soit peu l'acide ascorbique présent dans les tissus.

#### 2° Pesée des organes :

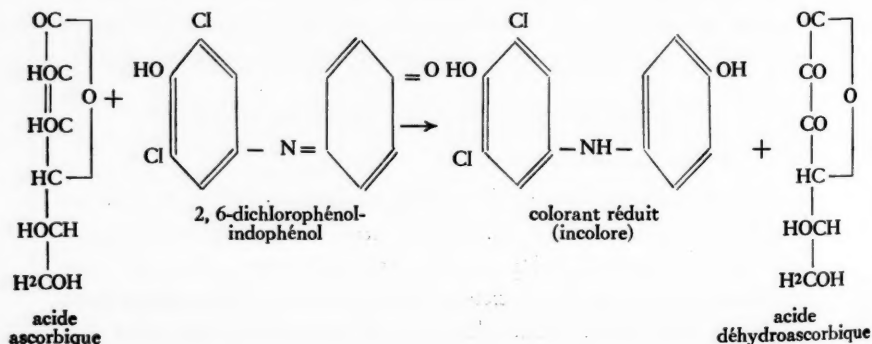
Chaque organe est ensuite séché entre deux papiers filtres durant une minute (pour enlever toutes traces de sang) et pesé immédiatement après sur une balance graduée au dixième de milligramme.

#### 3° Extraction de l'acide ascorbique basée sur la méthode de Bessey et King (25) :

Les organes sont écrasés dans un mortier contenant du sable purifié et 50 c.c. d'une solution mixte d'acide trichloroacétique à 8% et d'acide métaphosphorique à 2%. L'acide trichloroacétique précipite les matières protéiques des tissus (59 et 124) tandis que l'acide métaphosphorique empêche l'oxydation de l'acide ascorbique par les enzymes libérées des tissus lacérés et par l'acide trichloroacétique (59, 95 et 124). L'extrait est ensuite centrifugé et le liquide surnageant recueilli.

#### 4° Dosage de l'acide ascorbique par le 2, 6-dichlorophénol-indophénol (25) :

Cette méthode de dosage est basée sur la réduction du 2, 6-dichlorophénol-indophénol (bleu en milieu alcalin et rouge en milieu acide) par l'acide ascorbique :



Disons tout de suite que les substances réductrices autres que l'acide ascorbique présentes dans les tissus (phénols, tannins, glutathion, etc.) sont éliminées en partie, en présence d'une solution dont le pH est moindre que 3 (169) ; l'acide métaphosphorique réalise cette condition.

Après avoir recueilli l'extrait liquide, on dose 10 c.c. de cet extrait par une solution de colorant à 5 comprimés dans 100 c.c. (chaque comprimé pouvant oxyder, théoriquement, 1 mg. d'acide ascorbique) au moyen d'une burette graduée au 0.01 de millilitre. Lorsque la solution titrée prend une coloration rose pâle qui persiste durant 30 secondes (indiquant que toute la quantité d'acide ascorbique présente dans la solution a réduit une quantité équivalente du colorant), on prend lecture du nombre de c.c. de colorant employé. Comme contrôle, on dose ensuite de la même façon 10 c.c. de la solution mixte (acides métaphosphorique et trichloroacétique). La différence entre la première lecture (celle de l'extrait) et la deuxième lecture (celle du contrôle), donne le volume de solution de colorant réduit par l'acide ascorbique contenu dans l'extrait, soit  $n$  c.c.

La solution de colorant se prépare de la façon suivante : 25 comprimés de dichlorophénol-indophénol sont dissous dans un peu moins de 500 c.c. d'eau chaude ; lorsque l'eau est refroidie, la solution est complétée à 500 c.c. puis filtrée à travers de la laine de verre. Cette solution est titrée tous les 3 jours avec 1 c.c. d'une solution connue d'acide ascorbique, soit 20 mgs dans 100 c.c. d'acide métaphosphorique à 3%. La force du colorant est déterminée par  $n_1$  c.c. réduits par 0.2 mg. de vitamine C.

On obtient finalement la quantité d'acide ascorbique, en milligrammes par gramme de tissus, par le calcul suivant :

$$n_1 \text{ c.c. colorant} = 0.2 \text{ mg. acide ascorbique}$$

$$(1^{\text{re}} \text{ lecture} - 2^{\text{e}} \text{ lecture}) \text{ ou } n \text{ c.c. colorant} = x \text{ mg. acide ascorbique}$$

$$x \text{ mg. ac. asc.} = 10 \text{ c.c. d'extrait}$$

$$y \text{ « « «} = 50 \text{ c.c. d'extrait}$$

$$y \text{ mg. ac. asc.} = p \text{ gr. de tissus (} p = \text{ poids)}$$

$$? = 1 \text{ gr. de tissus}$$

$$\text{Formule : } \frac{n \times 0.2}{n_1 \times p} = \text{mgs d'acide ascorbique/gr. de tissus.}$$

Nous nous sommes permis d'expliquer en détails cette méthode de détermination parce que nous croyons que sa description complète, avec toutes les modifications apportées depuis la première publication (25) de la méthode, n'existe nulle part ailleurs.

B. — *Chez le rat blanc :*

*Protocole.*

1° Nous avons voulu, dans cette expérience :

a) comparer la teneur en acide ascorbique dans le foie, les reins et testicules du rat blanc exposé 1 à 6 mois au froid, à celle des mêmes tissus prélevés sur des animaux de même âge gardés à la température normale, et montrer l'effet d'un régime riche en graisses ou riche en glucides, ou les effets additionnés de ces deux régimes ainsi que l'effet du régime Purina sur les variations d'acide ascorbique selon la durée et l'intensité de l'exposition au froid ;

b) nous avons aussi cherché à connaître la quantité d'acide ascorbique dans les tissus de rats mourant au froid et présentant tous les symptômes de non adaptation ainsi que dans les tissus de rats recevant un apport exogène (par injections) de vitamine C ;

c) nous avons déterminé la quantité d'acide ascorbique des tissus d'animaux partiellement exposés au froid durant quelques heures ;

d) enfin, nous avons cherché à savoir si les variations d'acide ascorbique sont les mêmes à la chaleur qu'au froid.

2° Tous les animaux employés ont été placés dans des cages individuelles trop petites pour leur permettre de prendre de l'exercice. Tous nos résultats se rapportent donc à des animaux tenus au repos.

*Composition des régimes employés.* Le tableau I montre la composition de deux régimes employés, l'un riche en graisses (régime A), l'autre riche en glucides (régime R), et leur valeur calorique. Comme nous le voyons dans ce tableau, les régimes A et R sont équilibrés et ne contiennent pas d'acide ascorbique. *Bien entendu, l'équivalence calorique mentionnée tient compte de la consommation quotidienne de nourriture par les animaux en expérience.*

TABLEAU I

*Composition et valeur calorique des régimes A et R.*

— A —			— R —		
	Grammes	Calories		Grammes	Calories
Caséine.....	430	$(18.9) \times 100$	Caséine.....	250	$(11) \times 100$
Glucose.....	620	$(24.5) \times 100$	Glucose.....	2.000	$(79) \times 100$
Lard.....	185.8	$(51.2) \times 100$	Lard.....	50	$(4.65) \times 100$
Levure.....	125	$(8) \times 100$	Levure.....	125	$(8) \times 100$
H.F.M.....	30		H.F.M. <sup>1</sup> .....	30	
H.G.B. <sup>2</sup> .....	371		H.G.B. <sup>2</sup> .....	3	
Sels minéraux <sup>3</sup> .....	100		Sels minéraux <sup>3</sup> .....	100	
Total : .....		$(102.6) \times 100$	Total : .....		$(102.65) \times 100$

1. Huile de foie de morue.

2. Huile de germe de blé.

3. Composition du mélange de sels :  $\text{CaHPO}_4$  : 25% ;  $\text{NaCl}$  : 18.4% ;  $\text{MgSO}_4$  : 6.86% ;  $\text{KCl}$  : 2.88% ;  $\text{KHCO}_3$  : 44.4% ; Citrate Fe : 2.21% ;  $\text{CuSO}_4$  : 0.24% ;  $\text{MnSO}_4$  : 0.015% ; KI : 0.015% ;  $\text{NaF}$  : 0.03%.*Résultats :*

1. Le phénomène fondamental observé est le suivant : quel que soit le régime employé, il y a toujours une augmentation de la teneur en acide ascorbique dans le foie, les reins et testicules de rats exposés à des températures graduellement plus froides pendant 6 mois, ( $4^\circ\text{C}$ . les trois premiers mois,  $0^\circ\text{C}$ . durant 15 jours,  $-2^\circ\text{C}$ . pendant 2 autres semaines et finalement  $-4^\circ\text{C}$ .), par rapport à la quantité de cette même substance dans les mêmes organes de rats gardés à la température normale et recevant le même régime, pendant le même temps.

Cette première observation provient de rats recevant les uns un régime riche en graisses (A), les autres un régime riche en glucides (R). Nous reviendrons plus tard sur les différences observées avec chacun des

deux régimes, mais, pour le moment, il s'agit de résultats additionnés, sans tenir compte du régime administré.

Ces résultats obtenus sur plus de 180 rats sont contenus dans le tableau II et exprimés par graphiques dans la figure 1. Nous tenons à faire remarquer que chaque pourcentage est basé sur au moins 20 analyses, dont 10 sur les animaux gardés au froid et 10 autres sur les rats témoins.

L'augmentation d'acide ascorbique dans les reins passe par un maximum d'environ 60% après deux mois et demi d'exposition au froid, diminue quelque peu et atteint un plateau d'environ 50% au bout de quatre mois ; la teneur en acide ascorbique dans le foie augmente graduellement jusqu'à un maximum stable de 40% après 4 mois d'exposition au froid ; dans les testicules le phénomène est le même, mais moins prononcé que pour les reins.

TABLEAU II

Régimes A et R. % d'augmentation d'acide ascorbique au froid par rapport à température normale.

Régime	Froid	Foie	Reins	Testicules
2-3½ mois	1 à 1½ mois	19.84%	32.18%	6.64%
2-3½ mois	2 à 2½ mois	34.46%	57.97%	23.22%
5 mois	3½ à 6 mois	41.81%	53.10%	20%

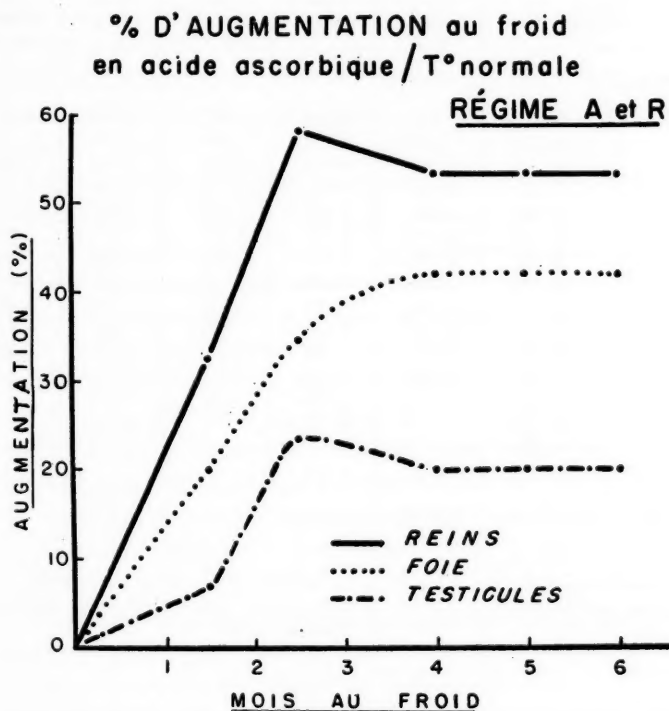
Augmentations statistiquement significatives.

L'évolution de l'augmentation de la teneur en acide ascorbique telle qu'exprimée dans la figure 1 n'est qu'approximative si l'on tient compte du fait que chaque point du graphique est placé à des intervalles de temps relativement longs. Des déterminations faites au début de l'exposition au froid nous ont permis de préciser le mode de variation de l'acide ascorbique dans les premières heures qui suivent l'entrée au froid. Le



tableau III montre qu'au tout début de l'exposition au froid (3 à 4 heures), le taux de l'acide ascorbique diminue de 12.1% dans le foie, augmente de 8.3% dans les reins, et diminue de 30.3% dans les surrénales (toujours par rapport à la quantité trouvée à la température ordinaire).

Figure 1



*Discussion :*

Ces premiers résultats résument le phénomène fondamental que nous avons observé chez tous les rats exposés aux basses températures et complètement adaptés à leur nouveau mode de vie, c'est-à-dire ayant réussi depuis longtemps à regagner et même à dépasser leur poids initial,

TABLEAU III

*Acide ascorbique en mgs/gr. dans les tissus de rats exposés 3 à 4 heures au froid*

FOIE		REINS		SURRÉNALES	
Froid mg./gr.	Tempéra- ture normale mg./gr.	Froid mg./gr.	Tempéra- ture normale mg./gr.	Froid mg./gr.	Tempéra- ture normale mg./gr.
0.315	0.241	0.214	0.173	2.180	3.103
0.276	0.254	0.122	0.145	1.230	3.708
0.296	0.300	0.139	0.190	2.780	3.840
0.228	0.300	0.168	0.140	4.210	2.660
0.200	0.243	0.125	0.166	2.083	2.170
0.121	0.265	0.279	0.131	2.588	1.630
0.284	0.219	0.227	0.142	1.030	2.800
0.202	0.293	0.148	0.163	2.630	2.720
0.207	0.312	0.209	0.159	1.700	2.300
0.226	0.237	0.158	0.143	1.580	4.925
0.237	0.269	0.157	0.131	2.470	4.285
0.201	0.268	0.142	0.175	2.390	2.920
0.220	—	0.207	—	2.050	—
0.228	—	0.134	—	2.209	—
0.249	—	0.161	—	1.120	—
0.258	—	0.114	—	—	—
Moyennes : 0.2342	0.2667	0.1677	0.1548	2.1499	3.0884
Dif. Fr./Température normale: - 12.1% Différence significative (t = 2.3)		8.3% Différence non signifi- cative (t = 1.0)		- 30.3% Différence significative (t = 2.8)	

celui du début de l'exposition au froid (la moyenne de poids initial de tous les rats était de 236 gr. ; après 6 mois, elle était de 285 gr. pour les animaux exposés au froid, soit un gain de 20.7%, et de 310 gr. pour les animaux témoins gardés à la température normale, soit un gain de 31.3%). Ce phénomène fondamental est le suivant : il existe toujours une importante augmentation de l'acide ascorbique dans les tissus de rats exposés et adaptés au froid ; on observe cependant une diminution

dans la concentration en vitamine C des tissus durant les premières heures d'exposition au froid, c'est-à-dire avant que les processus d'acclimatation n'entrent en jeu, et ceci confirme les résultats que Long (112) a obtenus pour les surrénales dans des conditions semblables.

Chaque fois qu'il a été question d'acide ascorbique depuis le début de ce travail, nous avons parlé de sa concentration mais jamais de sa quantité totale. La question se pose donc, maintenant, de savoir si l'acide ascorbique total augmente dans les tissus de rat exposé au froid. Le fait que le poids des organes augmente chez les animaux exposés aux basses températures nous permet d'affirmer que la quantité totale d'acide ascorbique augmente encore plus que la quantité exprimée en mgs/gr. de tissus.

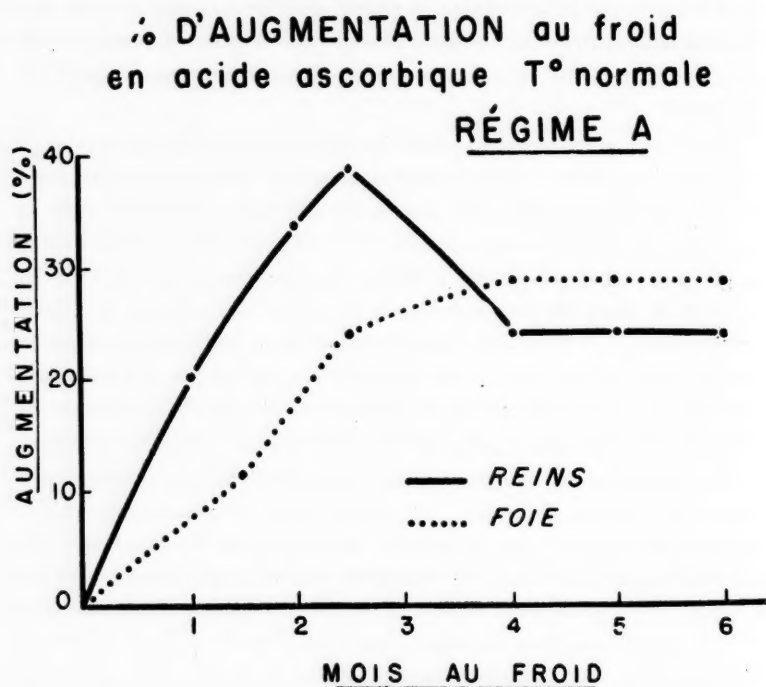
La figure 1 ne montre aucun résultat concernant les surrénales de rats adaptés au froid. Mais, incidemment, quelques expériences exécutées sur des lapins nous indiquent que l'acide ascorbique augmente dans les surrénales de ces animaux acclimatés au froid. De plus, comme nous le montrerons subséquentement, il existe une relation entre le taux de vitamine C dans les surrénales et l'adaptation des cobayes aux basses températures. Si l'on tient compte de ces deux phénomènes observés chez le lapin et le cobaye, il est possible de supposer que des variations semblables à celles que nous avons constatées dans le foie, les reins et les testicules de rats existent aussi dans les surrénales de ces mêmes animaux.

2. Comme nous l'avons mentionné (page 1082), les rats ont été nourris avec trois régimes différents : un régime riche en graisses, un régime riche en glucides et le régime habituel du laboratoire *Purina, Fox-Chow*. Les résultats globaux que nous venons de décrire ne nous permettent pas d'apprécier de différences dans le degré et l'évolution d'augmentation d'acide ascorbique dans les tissus, sous l'influence de régimes différents. Cette question est cependant importante, surtout lorsqu'on sait qu'au froid, les rats nourris avec un régime riche en graisses survivent dans au moins 80% des cas et donnent une courbe de croissance à peu près normale, tandis qu'avec un régime équilibré riche en glucides la survie n'est que de 40% (49).

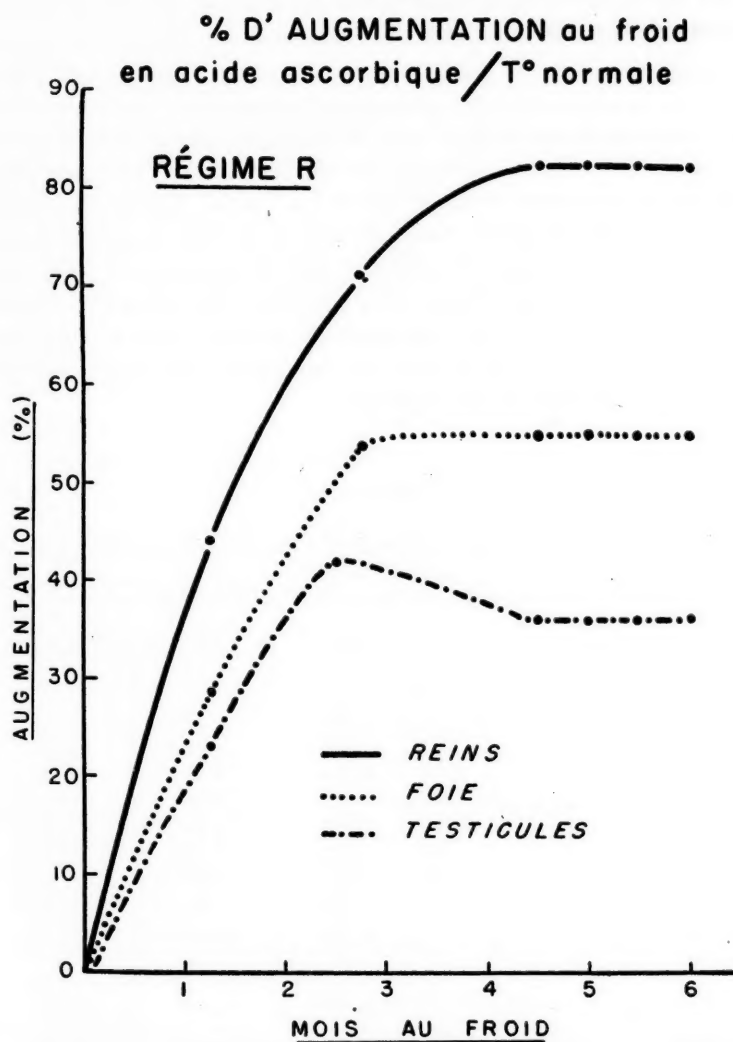
a) La figure 2 montre les résultats obtenus avec le régime riche en graisses (régime A) : Il y a une augmentation significative de la teneur

en acide ascorbique dans le foie et les reins de rats exposés au froid comparativement à la quantité trouvée chez ces mêmes animaux gardés à la température ordinaire ; l'augmentation dans les testicules est négligeable (voir tableau IX). Si nous comparons la figure 2 avec la figure 3 qui illustre les résultats obtenus lorsque le régime employé est riche en

Figure 2



glucides (régime R), nous voyons que les différences sont très nettes : avec le régime R, le pourcentage d'augmentation en acide ascorbique dans les reins dépasse 80, tandis que sous l'influence du régime A, l'augmentation passe par un maximum de 40% (après 2½ mois d'exposition au froid) pour, finalement, se stabiliser à un palier d'environ 25% ;

Figure 3

dans le foie, l'augmentation atteint un plateau de 50% avec le régime R et de 28% avec le régime A ; enfin, seulement avec le régime R, constate-t-on que la teneur en vitamine C dans les testicules est plus grande au froid qu'à la température normale.

Les détails de ces résultats que nous venons d'exposer sont inclus dans de nombreux tableaux classés de la façon suivante : les tableaux IV et V donnent les quantités d'acide ascorbique en mgs/gr. trouvées dans le foie, les reins et testicules de rats témoins, gardés à la température normale et nourris au régime A durant 2 à 5 mois. Quant aux valeurs obtenues dans les mêmes tissus de rats ayant reçu le même régime pendant le même temps et exposés au froid de 1½ mois à 6 mois, elles sont groupées dans les tableaux VI, VII et VIII. Le tableau IX montre les pourcentages d'augmentation graduelle calculés d'après les moyennes trouvées au froid (selon la durée de l'exposition) par rapport à celles obtenues à la température normale.

TABLEAU IV

Régime A à température normale, 2 à 3½ mois. — Teneur en acide ascorbique en mgs/gr chez le rat blanc.

Régime	Foie	Reins	Testicules
57 jours.....	0.173	0.09	0.147
66 ».....	0.197	0.14	0.250
67 ».....	0.310	0.17	0.310
75 ».....	—	0.19	—
73 ».....	0.308	0.24	0.280
74 ».....	0.210	0.24	0.300
78 ».....	0.270	0.203	—
79 ».....	0.260	—	0.260
80 ».....	0.228	—	—
101 ».....	0.296	—	—
101 ».....	0.271	—	—
TOTAL.....	2.523	1.273	1.547
Moyennes.....	0.252	0.182	0.258

TABLEAU V

Régime A à température normale, 5 mois. — Teneur en acide ascorbique en mgs/gr. chez le rat blanc.

Régime	Foie	Reins	Testicules
149 jours .....	0.287	0.22	0.21
150 » .....	0.262	0.179	0.224
152 » .....	0.260	0.167	0.230
153 » .....	0.253	0.187	0.240
154 » .....	0.308	0.214	0.240
155 » .....	0.260	0.182	0.200
TOTAL .....	1.630	1.149	1.344
Moyennes .....	0.271	0.191	0.224

TABLEAU VI

Régime A au froid, 1½ mois à 2 mois. — Teneur en acide ascorbique en mgs/gr. chez le rat blanc.

Régime	Froid	Foie	Reins	Testicules
13 jours .....	13 jours .....	0.26	0.19	—
41 » .....	31 » .....	—	0.208	—
44 » .....	33 » .....	0.252	0.209	—
48 » .....	40 » .....	0.330	0.270	0.24
62 » .....	54 » .....	0.309	0.31	0.276
64 » .....	56 » .....	0.266	0.267	0.240
64 » .....	56 » .....	0.237	0.250	0.350
	TOTAL .....	1.654	1.704	1.106
	Moyennes .....	0.275	0.243	0.276

TABLEAU VII

Régime A au froid, 2½ mois. — Teneur en acide ascorbique en mgs/gr. chez le rat blanc.

Régime	Froid	Foie	Reins	Testicules
70 jours.....	62 jours.....	0.254	0.259	0.285
72 » .....	64 » .....	0.278	0.229	0.283
74 » .....	66 » .....	0.365	0.410	0.200
76 » .....	68 » .....	0.282	0.225	0.272
81 » .....	73 » .....	0.366	0.234	0.226
120 » .....	82 » .....	0.278	0.244	0.165
120 » .....	82 » .....	0.320	0.210	0.260
121 » .....	83 » .....	0.356	0.206	0.252
	TOTAL.....	2.499	2.017	1.943
	Moyennes.....	0.312	0.252	0.243

TABLEAU VIII

Régime A au froid, 5 à 6 mois. — Teneur en acide ascorbique en mgs/gr. chez le rat blanc.

Régime	Froid	Foie	Reins	Testicules
147 jours.....	138 jours.....	0.298	—	—
148 » .....	139 » .....	0.370	—	—
149 » .....	140 » .....	0.373	—	—
149 » .....	140 » .....	—	—	0.240
153 » .....	144 » .....	0.305	0.296	0.303
155 » .....	146 » .....	0.325	0.210	0.301
176 » .....	167 » .....	0.389	0.217	0.230
180 » .....	171 » .....	0.358	—	—
191 » .....	181 » .....	0.376	0.263	—
192 » .....	183 » .....	—	0.230	0.230
201 » .....	192 » .....	0.360	0.207	0.140
226 » .....	217 » .....	0.340	0.239	0.192
	TOTAL.....	3.494	1.662	1.636
	Moyennes.....	0.349	0.237	0.233



TABLEAU IX

Régime A. % d'augmentation en acide ascorbique au froid, par rapport à la température normale.

Régime	Froid	Foie	Reins	Testicules
2 à 3½ mois	1½ à 2 mois	9.12%	33.5%	7.00%
2 à 3½ mois	2½ mois	23.80%	38.46%	5.81%
5 à 6 mois	5 à 6 mois	28.78%	24.09%	4.01%

Augmentations statistiquement significatives, sauf dans les testicules.

TABLEAU X

Régime R à température normale, 2 à 3½ mois. — Teneur en acide ascorbique en mgs/gr. chez le rat blanc.

Régime	Foie	Reins	Testicules
58 jours.....	0.162	0.076	0.127
66 » .....	0.220	0.110	0.210
67 » .....	0.150	0.080	0.190
71 » .....	0.180	0.116	0.205
73 » .....	0.350	0.206	0.230
74 » .....	0.148	0.090	0.190
74 » .....	0.170	0.110	0.190
74 » .....	0.180	0.110	0.180
78 » .....	0.248	0.130	—
105 » .....	0.296	0.240	0.270
107 » .....	0.231	0.150	0.210
107 » .....	0.298	0.180	0.269
110 » .....	0.190	0.156	0.213
TOTAL.....	2.823	1.748	2.484
Moyennes.....	0.217	0.134	0.207

De la même façon, les résultats obtenus avec le régime R sont groupés dans les tableaux X et XI (température normale), XII, XIII et XIV (froid) et XV (% d'augmentation).

TABLEAU XI

Régime R à température normale, 5 mois. — Teneur en acide ascorbique en mgs/gr. chez le rat blanc.

Régime	Foie	Reins	Testicules
149 jours .....	0.272	0.137	0.22
150 » .....	0.229	0.178	0.208
152 » .....	0.217	0.114	0.180
153 » .....	0.255	0.130	0.180
154 » .....	0.180	0.101	0.260
155 » .....	0.160	0.080	0.111
159 » .....	0.210	0.125	0.190
TOTAL .....	1.523	0.865	1.349
Moyennes .....	0.217	0.123	0.192

TABLEAU XII

Régime R au froid, 1 à 1½ mois. — Teneur en acide ascorbique en mgs/gr. chez le rat blanc.

Régime	Froid	Foie	Reins	Testicules
38 jours .....	29 jours .....	—	0.167	—
41 » .....	32 » .....	0.262	0.180	—
54 » .....	33 » .....	0.270	—	0.23
61 » .....	40 » .....	0.319	0.197	0.26
63 » .....	42 » .....	0.273	0.191	0.275
63 » .....	42 » .....	0.270	0.230	0.230
	TOTAL .....	1.394	0.965	0.995
	Moyennes .....	0.279	0.193	0.249

TABLEAU XIII

Régime R au froid, 2 à 2½ mois. — Teneur en acide ascorbique en mgs/gr. chez le rat blanc.

Régime	Froid	Foie	Reins	Testicules
71 jours.....	63 jours.....	0.33	0.239	0.338
72 ».....	64 ».....	0.359	0.246	0.323
76 ».....	68 ».....	0.304	0.226	0.264
77 ».....	69 ».....	0.327	0.213	0.405
79 ».....	71 ».....	0.335	0.260	0.290
85 ».....	74 ».....	0.354	0.263	0.326
83 ».....	75 ».....	0.332	0.284	0.285
88 ».....	77 ».....	—	0.220	—
91 ».....	80 ».....	0.304	0.198	—
91 ».....	80 ».....	0.343	0.240	—
91 ».....	80 ».....	0.349	0.260	0.301
92 ».....	81 ».....	0.380	—	0.320
94 ».....	83 ».....	0.356	0.206	0.252
95 ».....	84 ».....	0.311	0.166	0.179
95 ».....	84 ».....	—	0.234	0.313
97 ».....	86 ».....	0.315	0.227	0.275
97 ».....	86 ».....	0.305	0.183	0.235
	TOTAL.....	5.004	3.665	4.106
	Moyennes.....	0.333	0.229	0.293

### Discussion :

Il est bien entendu que tous nos résultats sont représentés en pourcentages d'augmentation, montrant les différences obtenues pour un régime donné, lorsque les animaux sont exposés au froid, ainsi que les différences d'augmentation entre les deux régimes A et R ; mais le fait qu'au froid, l'augmentation d'acide ascorbique dans les tissus soit plus considérable avec un régime riche en glucides, n'indique pas cependant que la quantité actuelle de cette même substance soit moins grande au froid lorsque les animaux reçoivent le Régime A (riche en graisses), que lorsqu'ils reçoivent le régime R ; au contraire, la teneur en vitamine C dans un tissu donné est la même après six mois d'exposition au froid, quel que soit le régime employé (comparer les tableaux VIII et XIV) ;

TABLEAU XIV

Régime R au froid, 3½ à 5½ mois. — Teneur en acide ascorbique en mgs/gr. chez le rat blanc.

Régime	Froid	Foie	Reins	Testicules
118 jours.....	107 jours.....	0.304	0.193	0.210
120 ».....	109 ».....	0.336	0.235	0.250
120 ».....	109 ».....	0.314	0.245	0.276
148 ».....	139 ».....	0.309	—	—
149 ».....	140 ».....	0.330	—	—
155 ».....	146 ».....	0.366	0.256	0.320
159 ».....	150 ».....	0.314	0.202	—
162 ».....	153 ».....	0.323	0.235	0.270
173 ».....	164 ».....	0.390	0.202	—
177 ».....	168 ».....	0.377	0.228	0.240
	TOTAL.....	3.363	1.796	1.566
	Moyennes.....	0.336	0.224	0.261

TABLEAU XV

Régime R. % d'augmentation en acide ascorbique au froid par rapport à la température normale.

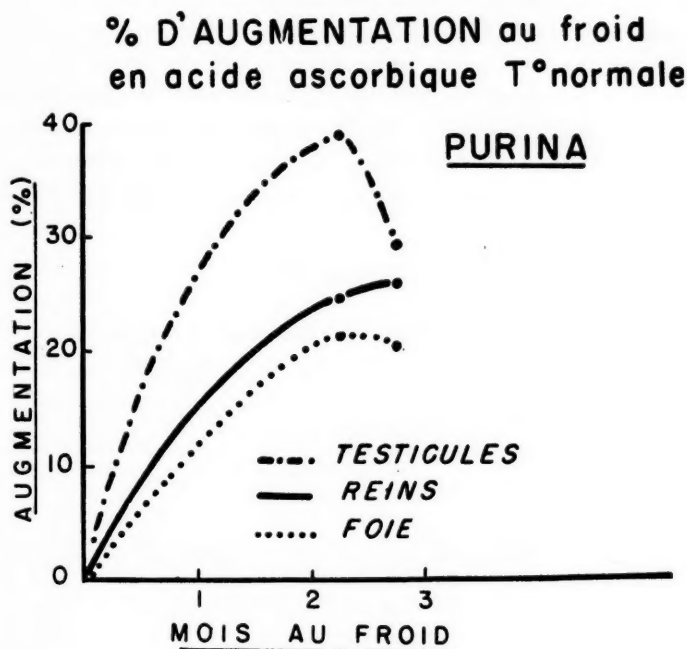
Régime	Froid	Foie	Reins	Testicules
2 à 3½ mois	1 à 1½ mois	28.57%	44.04%	20.29%
2 à 3½ mois	2 à 2½ mois	53.45%	70.90%	41.54%
5 à 6 mois	3½ à 5½ mois	54.84%	82.11%	35.93%

Augmentations statistiquement significatives.

mais l'augmentation au froid est plus grande dans le cas du régime R, riche en glucides, puisque la quantité d'acide ascorbique à la température normale est moins élevée avec ce régime qu'avec le régime A (comparer les tableaux V et XI).

Enfin, ajoutons que les poids initial (au moment de l'exposition au froid) et final des animaux exposés durant 6 mois au froid et nourris

Figure 4



avec un régime riche en graisses sont respectivement de 239.1 gr. et 299.1 gr., et avec un régime riche en glucides, de 232.6 gr. et 270.5 gr.

b) Le troisième régime employé fut le *Purina Fox-Chow*; les résultats obtenus chez les rats nourris à ce régime sont illustrés dans la

figure 4. Ici encore, apparaît le même phénomène général, à savoir, qu'il y a augmentation d'acide ascorbique dans les tissus de rats exposés et adaptés au froid. Nous ne pouvons, cependant, comparer les résultats présentés dans cette figure 4 avec ceux que nous avons obtenus pour les deux autres régimes, car les rats employés pour cette expérience étaient plus petits et la température de la chambre froide, plus élevée ( $4^{\circ}$  à  $6^{\circ}\text{C.}$ ). L'on sait, d'après une recherche précédente (49), que le régime Purina n'est pas aussi efficace que les régimes A et R, pour la résistance et l'acclimatation au froid et il aurait probablement été impossible de réaliser l'adaptation au froid, avec des rats de même poids et exposés à un froid de même intensité que celle de l'expérience précédente ( $+4^{\circ}$  à  $-4^{\circ}\text{C.}$ ). De toute façon, la température et le poids d'animaux que nous avons employés nous ont permis de mettre en évidence le phénomène fondamental (et seulement ce phénomène), à savoir, une augmentation de vitamine C dans les tissus de rats exposés au froid. Le tableau XVI donne les valeurs individuelles des rats nourris au Purina et gardés à la température normale, les tableaux XVII

TABLEAU XVI

*Purina à température normale. — Teneur en acide ascorbique en mgs/gr. chez le rat blanc.*

Foie	Reins	Testicules
0.25	—	—
0.23	—	—
0.27	—	—
0.22	0.11	0.22
0.27	—	—
0.26	0.13	0.23
0.236	0.16	0.22
0.229	0.17	0.177
0.208	0.13	0.199
0.31	0.198	0.152
TOTAL.....2.483	0.898	1.198
Moyennes.....0.248	0.149	0.199

TABLEAU XVII

*Purina au froid, 2 mois. — Teneur en acide ascorbique en mgs/gr. chez le rat blanc.*

Froid	Foie	Reins	Testicules
63 jours.....	0.304	0.201	0.18
65 » .....	0.341	0.200	0.39
65 » .....	0.277	0.201	0.252
66 » .....	0.309	0.211	0.388
66 » .....	0.335	0.173	0.249
66 » .....	0.297	0.173	0.270
66 » .....	0.249	0.138	0.270
67 » .....	0.219	0.135	0.292
67 » .....	0.299	0.193	0.267
67 » .....	0.22	—	0.286
67 » .....	0.316	0.189	0.276
68 » .....	0.134	0.175	0.215
68 » .....	0.294	0.182	0.262
TOTAL.....	3.774	2.171	3.597
Moyennes.....	0.290	0.181	0.276

TABLEAU XVIII

*Purina au froid, 2½ mois. — Teneur en acide ascorbique en mgs/gr. chez le rat blanc.*

Froid	Foie	Reins	Testicules
76 jours.....	0.318	0.178	0.244
77 » .....	0.266	0.199	0.260
77 » .....	0.300	0.212	0.240
77 » .....	0.246	0.180	0.271
77 » .....	0.328	0.203	0.204
79 » .....	0.334	0.192	0.281
80 » .....	0.345	0.212	0.240
82 » .....	0.243	0.185	0.284
83 » .....	0.308	0.120	0.280
TOTAL.....	2.688	1.681	2.304
Moyennes.....	0.298	0.187	0.256

et XVIII montrent celles des rats exposés au froid ; enfin, les pourcentages d'augmentation dans les tissus sont compris dans le tableau XIX. Le poids moyen initial des animaux au moment de l'entrée au froid était de 136 gr. et, à la fin de l'expérience, (après 2½ mois) de 193.5 gr.

3. Le tableau XX montre la teneur en acide ascorbique dans les tissus de rats exposés mais non adaptés ou mourant au froid (conditions facilement décelables par des symptômes tels que l'hémorragie de la queue, l'œdème des pattes et du pénis, etc.), comparée à celle obtenue chez les rats témoins (les comparaisons sont toujours faites entre des animaux de même âge et nourris au même régime). Il est donc clair,

TABLEAU XIX

*Purina : % d'augmentation en acide ascorbique au froid, par rapport à la température normale.*

Froid	Foie	Reins	Testicules
63 à 68 jours	21.35%	24.16%	38.69%
76 à 83 jours	20.16%	25.5%	28.16%

TABLEAU XX

RÉGIMES A et R

*Moyennes d'acide ascorbique en mgs/gr. dans les tissus de rats mourant au froid, par rapport à la teneur dans les tissus de rats gardés à la température normale.*

Exposition au froid	FOIE		REINS		TESTICULES		Moyenne de poids gr.	
	Tempé- rature normale	Froid	Tempé- rature normale	Froid	Tempé- rature normale	Froid	Initial	Final
¼ — 1 mois. ....	0.232	0.189	0.151	0.118	0.224	0.215	241.1	211.5
Diminution d'aci- de ascorbique	(significatif) — 18.5%		(significatif) — 21.8%		— 4.0% non si- gnificatif			



d'après ce tableau, que l'acide ascorbique diminue, au lieu d'augmenter, dans les tissus de ces mêmes animaux non acclimatés au froid.

4. Nous avons vu, précédemment, que le rat exposé et acclimaté au froid augmentait, dans ses tissus, le taux de synthèse de vitamine C. Cependant, il nous a été possible d'inhiber, du moins dans le foie et les reins, cette augmentation spontanée chez le rat exposé aux basses températures, par l'injection quotidienne de 25 mgs d'acide ascorbique (0.1 c.c. d'une solution à 12.5 gr. %, deux fois par jour). D'après le tableau XXI, nous voyons que la quantité de vitamine C, chez les

TABLEAU XXI

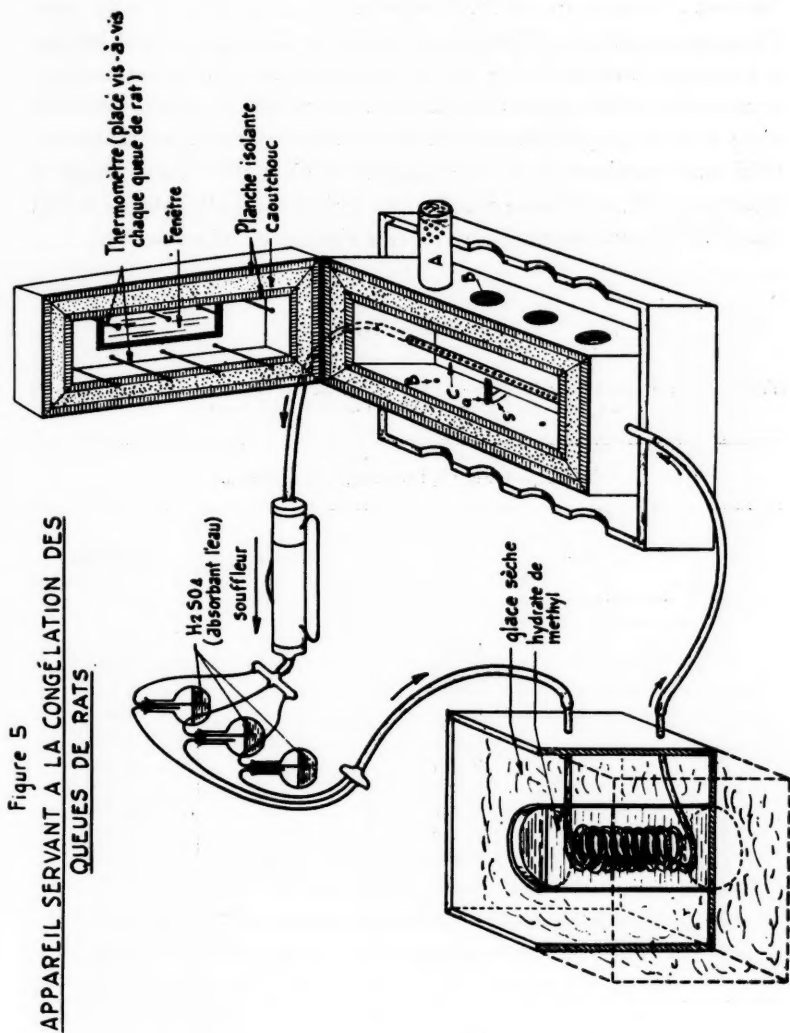
*Teneur en acide ascorbique des tissus du rat blanc exposé au froid, mais recevant chaque jour 25 mgs d'acide ascorbique.*

Au froid 2½ à 4½ mois		Témoins gardés à température normale	
Acide ascorbique en mgs/gr.		Acide ascorbique en mgs/gr.	
Foie	Reins	Foie	Reins
0.246	0.139	0.244	0.201
0.206	0.107	0.191	0.106
0.231	0.087	0.258	0.173
0.209	0.118	0.209	0.096
0.213	0.117	0.164	0.079
0.255	0.136	0.056	0.097
0.250	0.231	0.250	0.110
0.250	0.102	0.230	0.130
0.284	0.166	0.270	0.160
0.234	—	0.220	0.170
0.256	—	0.270	0.130
		0.260	0.198
		0.236	—
		0.229	—
		0.208	—
		0.310	—
Moyennes..... 0.2393	0.1336	0.2253	0.1375

animaux recevant un apport exogène de cette substance et nourris indifféremment avec l'un des trois régimes déjà mentionnés, est de 0.239 mgs/gr. dans le foie et de 0.1336 mgs/gr. dans les reins ; ces valeurs sont celles que nous trouvons chez les individus témoins gardés à la température normale (tableau XXI) et différent tout à fait de celles qui indiquent, comme nous l'avons vu, une augmentation d'acide ascorbique sous l'influence du froid (de même durée et de même intensité).

5. Dans toutes les expériences précédentes, il a été question d'exposition à un froid plutôt modéré ; nous parlerons maintenant d'une expérience où les rats ont été partiellement exposés à un froid très intense, durant quelques heures. Ici, seule la queue des animaux (le reste du corps demeurant à la température ambiante du laboratoire), est soumise à un courant d'air froid dont la température se maintient à peu près constante grâce au système de circulation suivant : (voir figure 5) l'air est poussé à l'aide d'un souffleur, dans un serpentín entouré de neige carbonique et d'alcool ; le courant d'air ainsi refroidi arrive ensuite dans une boîte close, mais munie de perforations latérales (B) dont le diamètre est à peu près égal à celui des queues de rats ; le corps du rat est emprisonné à l'extérieur de cette chambre dans un cylindre de mica (A) perforé de petits trous très fins qui permettent à l'animal de respirer librement. La queue des animaux (Q) est tenue rigide dans la boîte à air froid à l'aide d'un chevalet (S) qui n'empêche cependant pas la circulation du sang dans cette partie périphérique de l'individu. L'air forcé qui passe dans la chambre hermétique retourne ensuite dans le souffleur.

A l'aide de ce dispositif, que nous venons de décrire brièvement, nous avons pu soumettre partiellement durant 5 à 7 heures, à une température d'environ  $-15^{\circ}\text{C}.$ , des rats de 160 à 180 grammes ; nous avons ensuite sacrifié ces animaux  $2\frac{1}{2}$  heures et 24 heures après la fin de l'expérience, afin de déterminer la concentration d'acide ascorbique dans le foie, les reins et les surrénales. Il est clair, d'après le tableau XXII, que des gelures aussi intenses provoquent immédiatement (1<sup>re</sup> partie du tableau) une importante augmentation d'acide ascorbique dans le foie (45.7%) et les reins (41.9%) ; de plus, 24 heures après la fin de l'expé-



rience (2<sup>e</sup> partie du tableau), cette augmentation diminue dans les mêmes tissus et n'est plus que de 19.1% dans le foie et de 2.9% dans les reins. Quant aux surrénales, il semble, qu'après 5 ou 7 heures de froid intense, la teneur de vitamine C soit à son niveau normal, mais qu'elle ait tendance à augmenter durant les heures qui suivent la période de gelure, contrairement à ce qui se produit dans les autres tissus que nous avons étudiés. Ceci serait conforme à ce que Ludwig et Chanutin (114), Dugal et DesMarais (48) ont trouvé chez les rats après brûlures (le tableau XXIII donne les valeurs obtenues chez les rats témoins de même poids).

TABLEAU XXII

*Teneur en acide ascorbique (en mgs/gr.) des tissus du rat blanc partiellement exposé à un froid très intense (-15°C.) durant 5 à 7 heures.*

Tissus prélevés 2½ heures après les gelures.		
Foie	Reins	Testicules
0.322	0.352	
0.420	0.220	4.95
0.439	0.218	2.67
0.337	0.162	4.00
0.327	0.129	2.36
0.370	0.162	1.85
0.260	0.220	3.57
0.341	0.131	4.07
0.219	0.164	1.42
0.270	0.161	2.03
0.308	0.229	2.38
Moyennes . . . . . 0.3284	0.1952	2.930
% d'augmentation : 45.7% (t = 4.5)	41.9% (t = 2.7)	4.6% (t = 0.3) différence non significative

TABLEAU XXII  
(suite)

*Teneur en acide ascorbique (en mgs/gr.) des tissus du rat blanc partiellement exposé à un froid très intense ( $-15^{\circ}\text{C}.$ ) durant 5 à 7 heures.*

Tissus prélevés 24 heures après les gelures.		
Foie	Reins	Testicules
0.227	0.146	4.03
0.284	0.126	3.58
0.295	0.142	2.44
0.245	0.103	3.00
0.247	0.116	4.24
0.364	0.152	5.01
0.246	0.172	2.60
0.242	0.176	3.07
0.264	0.142	1.79
Moyennes ..... 0.268	0.142	3.31
% d'augmentation : 19.1% ( $t = 2.2$ )	2.9% ( $t = 0.3$ ) différence non significative	18.2% ( $t = 1.3$ ) différence non significative

### Discussion :

Nous croyons pouvoir interpréter ces derniers résultats de la façon suivante : nous avons vu (page 1085) que la concentration d'acide ascorbique dans les surrénales diminue durant les premières heures (3 à 4 heures) d'exposition au froid ; Long a montré, avec plus de précision, que la diminution maximum apparaît dès la première heure d'exposition et que la vitamine C atteint de nouveau sa valeur normale après six heures. Or, dans notre expérience, les rats ont été soumis au froid durant 5 à 7 heures et après ce temps, il n'y a à peu près pas de différence entre la concentration en acide ascorbique dans les surrénales de ces animaux et

TABLEAU XXIII

*Teneur en acide ascorbique (en mgs/gr.) des tissus de rats témoins de mêmes poids que ceux des rats exposés partiellement à un froid très intense.*

Foie	Reins	Surrénales
0.244	0.201	3.47
0.191	0.106	2.99
0.258	0.173	2.68
0.209	0.096	3.77
0.164	0.079	2.48
0.056	0.097	3.10
0.250	0.110	2.78
0.230	0.130	1.54
0.270	0.160	2.50
0.220	0.170	2.66
0.270	0.130	
0.260	0.198	
0.236		
0.229		
0.208		
0.310		
Moyennes.....0.2253	0.1375	2.797

celle des animaux témoins. Cependant, l'action du froid *continue* (puisque'il y a probablement eu diminution durant la 1<sup>re</sup> heure puis « rattrapage » pendant les 5 heures suivantes) à se faire sentir, semble-t-il, même après un retour à la température normale, du moins pendant les 24 heures subséquentes.

En ce qui concerne le foie et les reins, nous ne savons pas encore s'il existe une réaction parallèle à celle qui existe dans les surrénales, ou s'il y a tout simplement une augmentation graduelle de vitamine C durant la période de gelure. Chose certaine, cependant, c'est que cette augmentation décroît après que les animaux traités sont soustraits à l'action du froid, même si la concentration d'acide ascorbique reste encore au-dessus de la normale 24 heures après la fin du traitement.

6. Nous avons aussi mesuré la quantité de nourriture ingérée par les rats exposés au froid ou gardés comme témoins à la température normale : au froid, elle est de 110 calories par jour pour chaque rat, quel que soit le régime employé (A ou R), tandis qu'elle est de 70 calories par jour à la température normale.

7. Enfin, dans une autre expérience sur les rats, nous nous sommes posé la question suivante : le rat blanc répond-il à l'action endommageante des hautes températures de la même façon qu'il répond à celle du froid ? En d'autres mots, l'augmentation spontanée de l'acide ascorbique observée au froid apparaît-elle aussi sous l'influence de la chaleur ?

Nous avons adopté le même critère d'adaptation qu'au froid, soit la croissance et nous avons suivi le même protocole : nous avons comparé la teneur en acide ascorbique des tissus de rats blancs (foie, reins, surrénales) exposés à la chaleur à celle des rats témoins.

Dans une première expérience, qui a duré 3 mois, nous avons exposé des rats à des températures variant graduellement de 32.5° à 35.5°C. Nous avons sacrifié des lots de rats à différentes températures, mais toujours avec l'assurance que ces animaux étaient adaptés à la température concernée depuis au moins quinze jours (certitude basée sur les courbes de poids). Dans la seconde expérience, la température fut maintenue à 34°C. pendant 3 mois, permettant ainsi une exposition beaucoup plus longue à une même température et, par conséquent, une adaptation révolue ; les tissus furent prélevés après différents laps de temps d'exposition. Il est important de mentionner que, dans toutes ces expériences, il s'agit de chaleur humide (humidité relative : 92%).

La figure 6a représente les courbes de poids des animaux utilisés dans les deux séries d'expériences ; on peut voir que les moyennes de poids diminuent chaque fois que la température s'élève et qu'elles reprennent ensuite une allure à peu près normale (les animaux sont sacrifiés pendant la période de réadaptation). Les valeurs d'acide ascorbique dans les tissus de rats exposés à la chaleur humide sont comprises dans le tableau XXIV, celles des rats témoins gardés à la température du laboratoire, dans le tableau XXV.

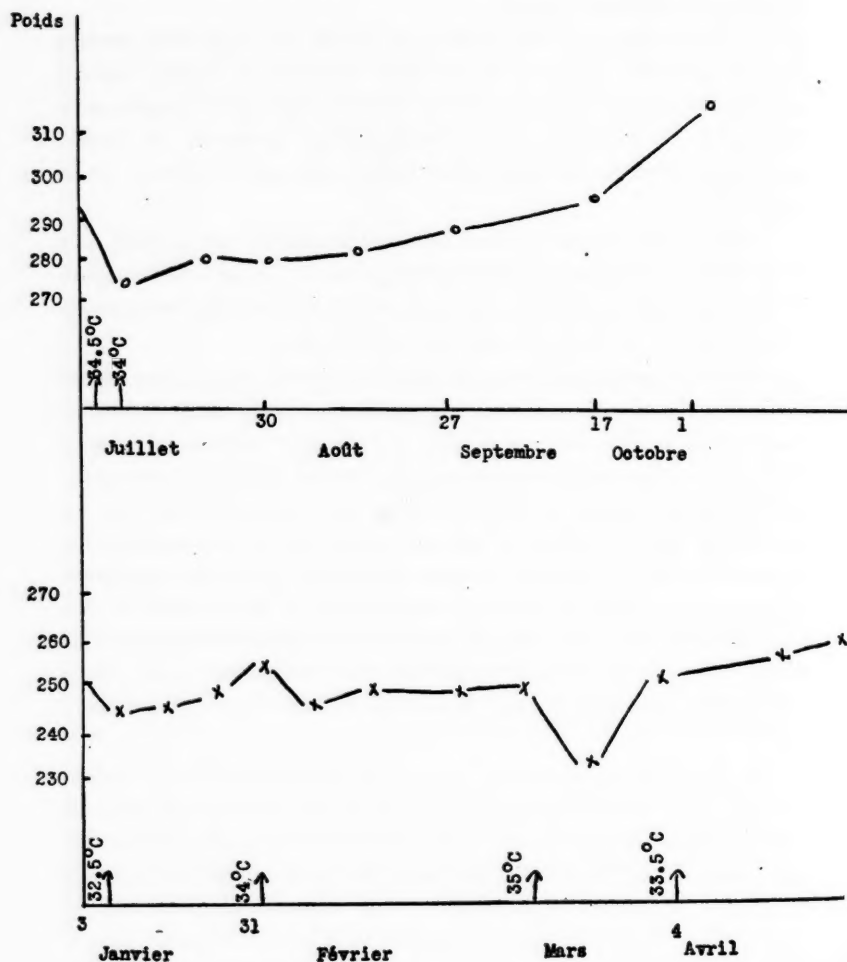
Figure 6aPoids des rats exposés 3 mois à la chaleur humide



TABLEAU XXIV

*Teneur en acide ascorbique des tissus du rat blanc exposé à la chaleur humide.*

Jours à chaleur	Foie	Reins	Surrénales	Testicules
18	0.34	0.183	2.551	0.249
19	0.23	0.174	1.430	0.263
19	0.256	0.174	1.690	0.210
20	0.235	0.166	1.244	0.195
20	0.270	0.179	1.170	0.185
21	0.239	0.120	1.730	—
21	0.239	0.143	1.290	0.200
21	0.239	0.134	2.260	0.320
28	0.262	0.173	2.660	0.241
Moyennes.....	0.256	0.160	1.780	0.231
42	0.260	0.148	2.290	0.230
42	0.259	0.135	2.290	0.167
46	0.279	0.172	2.700	—
46	0.159	0.147	2.770	—
47	0.239	0.110	2.830	0.196
47	0.235	0.111	3.490	0.211
48	0.204	0.101	2.380	0.221
48	0.217	0.081	1.580	0.235
49	0.201	0.179	2.420	0.175
49	0.203	0.129	1.249	0.194
49	0.251	0.126	2.730	0.227
Moyennes.....	0.227	0.130	2.429	0.206
89	0.290	0.156	3.450	
90	0.239	0.092	3.080	
90	0.198	0.142	4.183	
91	0.337	0.178	2.805	
91	0.210	0.132	2.953	
92	0.245	0.421	2.747	
93	—	0.109	2.450	
93	0.284	0.154	3.189	
93	0.261	0.132	3.036	
Moyennes.....	0.258	0.135	3.098	

TABLEAU XXV

*Teneur en acide ascorbique des tissus de rats de même âge à température normale.*

Foie	Reins	Surrénales	Testicules
Témoins des rats exposés de 18 à 28 jours à la chaleur			
0.282	0.121	2.570	0.249
0.369	0.192	1.330	0.120
0.255	0.168	2.130	0.260
0.229	0.140	2.800	0.233
0.270	0.161	2.040	0.255
0.241	0.166	2.350	0.169
0.269	0.182	3.220	0.240
0.316	0.193	3.270	0.261
0.205	0.127	3.070	0.233
0.279	0.119	2.670	0.237
Moyennes..... 0.271	0.157	2.545	0.225
Témoins des rats exposés 3 mois à la chaleur			
0.277	0.165	3.106	
0.249	0.113	2.751	
0.266	0.149	4.615	
0.196	0.111	2.272	
0.314	0.124	2.963	
0.258	0.146	3.116	
	0.151	2.966	
Moyennes..... 0.260	0.137	3.112	.

Il est évident, d'après ces tableaux, que l'acide ascorbique n'augmente pas dans les tissus du rat blanc exposé et adapté à la chaleur humide, contrairement à ce qui existe au froid ; c'est plutôt une diminution qu'on observe ici.

(A suivre.)

## ANALYSES

---

Warren W. FUREY. **X-Ray observations before and after vagotomy.** (Observations radiologiques avant et après la vagotomie). *Radiology*, 51 : 806-813, (décembre) 1948.

La vagotomie, récemment popularisée par Dragstedt et ses collaborateurs dans le traitement de l'ulcère gastro-duodénal, est devenue un important sujet de controverse. Quelques-uns sont très enthousiasmés de la méthode, d'autres la suivent avec moins de transports mais rapportent d'heureux résultats, d'autres y sont complètement opposés. Les chirurgiens qui pratiquent la vagotomie se divisent en deux groupes : les tenants de la résection transthoracique et ceux de la résection transabdominale. Ces polémiques continuent celles des traitements de l'ulcère gastro-duodénal à travers les âges. Le temps, grand juge lorsqu'il s'agit de prouver l'efficacité d'une méthode, nous dira dans quelques années si la vagotomie est une méthode opératoire appréciable.

L'auteur, un radiologiste, reste en dehors de toute discussion chirurgicale ; il a eu cependant l'avantage d'examiner des patients ulcéreux avant et après une vagotomie et il nous fait part de ses observations.

Quarante sujets vagotomisés ont été examinés par le docteur Furey. La plupart de ces patients étaient porteurs d'un ulcère chronique ou récidivant avec des symptômes d'une durée moyenne de 10 ans. Tous avaient été soumis à différents traitements, mais aucun n'avait reçu de soulagement satisfaisant. Huit de ces ulcéreux avaient fait une hémorragie grave, six avaient été opérés préalablement.

Chez dix de ces sujets, on fit une vagotomie transthoracique ; chez les trente autres, une vagotomie transabdominale ; chez huit, on y associa une gastro-entérostomie ; chez deux, une gastrectomie.

Les résultats furent très satisfaisants. Il y eut échec chez trois malades, dix patients accusèrent de légers troubles.

De la diarrhée, assez prononcée chez cinq malades, une distension abdominale après repas copieux, des gonflements, des douleurs transthoraciques et des coliques abdominales furent les principaux symptômes postopératoires, qui, pour la plupart, furent modérés et de courte durée. Le fait heureux à noter après une vagotomie, c'est la disparition presque immédiate et complète des manifestations cliniques usuelles de l'ulcère :

disparition des douleurs diurnes et nocturnes, de la faim douloureuse, les patients se sentent heureux de pouvoir manger n'importe quoi.

Le radiologiste, dans le but de mieux étudier ces patients, doit être familier avec les méthodes opératoires et les résultats obtenus par la vagotomie. Au point de vue examen radiologique, il existe un fait paradoxal rencontré souvent, c'est l'absence de régression des signes radiologiques de l'ulcère. Un ulcéreux a subi une intervention pour vagotomie : cliniquement, il se porte bien, il n'a plus de douleurs, il peut manger de tout, il dort bien et a même engraisé. Radiologiquement, on note que son estomac est distendu, retient une certaine quantité d'aliments et de baryum, même après 24 heures, le bulbe duodénal se visualise mal, la niche ulcéreuse demeure pratiquement inchangée, quoique non sensible à la pression. L'auteur rapporte 12 cas qui ont présenté ce syndrome radiologique paradoxal.

Le docteur Furey conclue que la vagotomie a donné des résultats heureux chez trente-sept des quarante cas observés. Cependant, en face des constatations radiologiques, l'auteur est d'avis qu'un temps plus long est nécessaire pour apprécier la méthode à sa juste valeur.

Robert LESSARD.

William J. GRACE, Paul H. SETON, Stewart WOLFF et Harold G. WOLFF. **Studies of the human colon : Variations in concentration of lysozyme with life situation and emotional state.** (Études sur le côlon humain : Variations de la concentration de la lysozyme selon le comportement et l'état émotionnel du sujet.) *Am. J. M. Sc.*, 217 : 241-252, (mars) 1949.

La lysozyme fut reconnue par Fleming en 1922. Cette substance, qui agit à la façon d'une enzyme bactériolytique et mucolytique, est présente dans le mucus nasal, la sécrétion gastrique et les sécrétions du petit et du gros intestin.

Meyer a démontré que la sécrétion gastrique des patients souffrant d'ulcère peptique et les selles des patients, victimes d'une colite ulcéro-hémorragique, renferment de grandes quantités de cet enzyme. Il a démontré que la lysozyme digère le mucus et a émis l'hypothèse que la muqueuse privée de son mucus deviendrait facilement vulnérable. Meyer a réussi à provoquer des ulcérations du tube digestif en donnant de la lysozyme à des chiens.

Les auteurs ont déterminé la quantité de lysozyme contenue dans les selles et le mucus intestinal chez des sujets normaux et d'autres souffrant de colite ulcéro-hémorragique. Chez les sujets normaux, la concentration de lysozyme est basse dans les selles, moins de deux unités, quand le sujet est calme, non anxieux. Les auteurs notèrent une augmentation de la lysozyme durant une période d'anxiété ou de colère chez trois sujets qui présentaient dans de telles circonstances des selles diarrhéiques, mais ne

souffrant d'aucune lésion intestinale. Les auteurs déterminèrent la quantité de lysozyme contenue dans les sécrétions intestinales prélevées chez un sujet porteur d'un anus artificiel. Un rétrécissement du rectum, consécutif à un lymphogranulome vénérien avait nécessité cette dérivation. Au cours d'un interrogatoire, le patient se crut soupçonné d'homosexualité, ce qui provoqua chez lui beaucoup de ressentiment. La quantité de lysozyme contenue dans les sécrétions intestinales décupla presque aussitôt.

Les auteurs poursuivirent leurs investigations chez des patients souffrant de colite ulcéreuse. En période de rémission la concentration de lysozyme est basse. En période d'activité l'élévation semble proportionnelle à la gravité des symptômes. Par ailleurs, l'élévation du taux de la lysozyme et l'aggravation de la maladie coïncident et à peu près certainement résultent de situations qui produisent de l'anxiété, de l'hostilité et de la colère chez le patient. Il ne s'agit pas ici d'une corrélation grossière ; au contraire, il semble possible de connaître les dispositions mentales du patient par l'examen de ses selles. Au cours d'un interrogatoire, des sécrétions furent prélevées directement sur la muqueuse, chez un patient porteur d'une fistule et d'une invagination du côlon ascendant dans une cicatrice d'une ancienne cœcostomie. Au début de l'interrogatoire le patient est coléreux, l'intestin se contracte activement, est congestionné et le taux de la lysozyme très élevé. Vingt minutes après, le patient est rassuré, le taux de la lysozyme s'est abaissé ; dix unités au lieu de soixante. L'intestin se contracte moins activement et est moins rouge.

L'échelle des variations est beaucoup plus étendue chez les malades souffrant de colite ulcéro-hémorragique que chez l'individu normal et précède chez ces sujets l'apparition des ulcérations. La lysozyme n'est pas le résultat de l'ulcération, semble-t-il, puisqu'elle fut retrouvée en quantité normale chez un sujet porteur d'un cancer du côlon. Par ailleurs, l'application directe de lysozyme sur la muqueuse a provoqué, dans un cas où elle fut tentée, une réaction inflammatoire bien définie.

Les auteurs concluent qu'une élévation de la lysozyme prédispose aux ulcérations intestinales, ce que Meyer avait démontré auparavant, mais ils établissent de plus une corrélation étroite entre l'élévation de la lysozyme et l'attitude psychique du patient.

Marcel GUAY.

Harry MARKOW et collaborateurs. **Effect of intravenously administered oxygen on symptoms and vital capacity in bronchial asthma.** (L'effet de l'administration intraveineuse de l'oxygène sur les symptômes et la capacité vitale dans l'asthme bronchique.) *Ann. Int. Med.*, 29 : 607, (octobre) 1948.

Markow et ses collaborateurs ont étudié, récemment, l'effet de l'oxygène intraveineux chez neuf malades présentant de l'asthme bron-

chique grave. Ils ont administré l'oxygène à des doses variant entre 3,000 à 22,000 centimètres cubes en un, deux ou trois temps. C'est habituellement dès le début de l'attaque que l'oxygène a été administré. Dans tous les cas, la capacité vitale s'est accrue de 300 à 1,300 centimètres cubes ou de 30 à 87 p. 100. Tous ont présenté un soulagement clinique immédiat apparaissant entre cinq minutes et deux heures après le début du traitement : l'amélioration de la dyspnée et de la respiration sifflante l'a montré. L'amélioration s'est maintenue pendant au moins dix jours. Cependant, cinq des malades qui avaient reçu de 8,000 à 22,000 centimètres cubes d'oxygène conservent encore leur amélioration après quatre et six mois.

Les auteurs croient que l'absence de tout incident est due à l'administration lente et à faible pression de l'oxygène. Pour satisfaire à ces exigences techniques, on a administré l'oxygène d'après la technique de Ziegler et avec son appareil à 100 p. 100 (commercial). On a injecté l'oxygène du taux de 600 centimètres cubes à l'heure à une pression légèrement supérieure à celle de la pression veineuse. C'est par périodes de deux à dix-sept heures que l'on a administré l'oxygène sans interruption, sauf quand il fallait nettoyer l'aiguille obstruée par un caillot.

Les auteurs sont incapables de dire si l'oxygène intraveineux a agi de la même manière que l'oxygène en inhalation ou s'il a produit son effet grâce à d'autres propriétés thérapeutiques.

Pierre JOBIN.

E. J. BOYD et E. D. WARNER. **Vitamins K and its effects on dicumarol-induced hypoprothrombinemia in rats.** (La vitamine K et ses effets sur l'hypoprothrombinémie produite par le dicumarol chez les rats.) *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, (novembre) 1948.

Boyd et Warner, d'après leur rapport sur les effets de la vitamine K dans l'hypoprothrombinémie produite par le dicoumarol, ont utilisé une méthode à deux temps pour déterminer la prothrombine. Dans cette méthode, l'on sépare la phase de conversion de la phase de formation du caillot et l'on élimine, ainsi, le taux de conversion de la prothrombine en thrombine, comme facteur de mesure de la prothrombine. Les auteurs trouvent que cette méthode est plus sûre, parce que la méthode en un temps est critiquable en ceci qu'elle dépend, non seulement de la concentration de la prothrombine, mais aussi du taux de transformation de la prothrombine en thrombine.

Ils ont utilisé des rats albinos adultes de la famille de Sprague-Dawley. Ils leur ont donné un régime contenant une quantité moyenne de vitamine K, parce qu'il est désirable d'établir une parallèle qui soit aussi près que possible de la situation clinique, dans laquelle le régime n'est habituellement pas déficient en vitamine K, afin de mesurer la concentration de la prothrombine seule. Ils ont administré le dicoumarol

et le ménadione par tubage gastrique et l'hykinone par injection intrapéritonéale. Ils ont administré la vitamine K et le dicoumarol en doses quotidiennes. C'est sur le plasma qu'ils ont pratiqué le titrage de la prothrombine par la méthode à deux temps.

Les grandes variantes que l'on rencontre dans les résultats cliniques sont dues, d'après les auteurs, à la grande diversité des méthodes utilisées pour doser la prothrombine et le manque de contrôle qui n'est possible, d'ailleurs, que chez les animaux d'expérience. Il est aussi évident que les techniques qui utilisent le plasma dilué présentent, au dosage à deux temps, des écarts beaucoup plus grands que celles qui emploient le plasma entier. Les auteurs croient possible que la vitamine K puisse affecter les facteurs qui commandent la transformation de la prothrombine, aussi bien que ceux qui contrôlent sa concentration. Ceci pourrait fort bien expliquer le mécanisme de la résistance de la vitamine K au dicoumarol que certains auteurs ont rapportée avec la méthode en un temps. Chez les rats traités par le dicoumarol, le taux de la prothrombine, déterminée par la méthode en deux temps, a varié considérablement. Après la chute initiale de la prothrombine, chute causée par le dicoumarol, il y eut un prompt et définitif retour à la normale. On a aussi trouvé que le ménadione et le bisulfite de ménadione à hautes doses ne produisaient pas de réaction décelable sur le taux de la prothrombine des rats.

Pierre JOBIN.

- H. T. CHAGLIASSIAN. **Calciferol treatment of leprosy — Preliminary report of two cases.** (Le traitement de la lèpre par le calciférol — Étude préliminaire de deux cas.) *J. Invest. Dermat.*, 10 : 303, (mai) 1948.

Les résultats extraordinaires du traitement de la tuberculose cutanée par la vitamine D<sub>2</sub>, ou calciférol, qui ont été rapportés, récemment, dans la littérature médicale suggérèrent à l'auteur de traiter la lèpre nodulaire par cette méthode.

On a suivi la technique de Charpy : 15 milligrammes, ou 600,000 unités de D<sub>2</sub> (Sterogyle), trois fois, la première semaine, deux fois les trois semaines suivantes et une fois, par semaine, par la suite.

Une femme de soixante-trois ans ayant des lésions lépreuses érythémateuses et nodulaires du corps, de la face et des extrémités fut ainsi traitée.

Après quatre mois de traitement, la plupart des lésions étaient disparues complètement, tandis que d'autres étaient remplacées par des taches pigmentées.

Un homme de vingt-quatre ans fut aussi soumis à cette thérapeutique. Les lésions nodulaires, dans ce cas, étaient disséminées à la face, au tronc et aux extrémités et s'accompagnaient de troubles sensoriels importants.



Le médecin traitant constata, après sept semaines, la disparition complète de toutes les lésions qui ne laissèrent qu'une pigmentation, à l'endroit où elles siégeaient auparavant.

Ce mode de traitement prometteur sera utilisé chez un plus grand nombre de lépreux.

Nous nous permettons de faire remarquer qu'à la fin de l'année 1947, une préparation de vitamine D<sub>2</sub> en solution alcoolique a été fournie, sur notre demande, à une léproserie du Japon dans le but d'essayer de traiter la lèpre par cette méthode.

Les premiers rapports, mais bien incomplets, qui nous sont parvenus semblent très favorables. Les lésions lépreuses disparaîtraient relativement vite, mais le traitement devrait se continuer longtemps. L'expérience acquise dans le traitement de la tuberculose cutanée par la vitamine D<sub>2</sub> nous a appris que la durée du traitement ne constitue pas un empêchement sérieux.

Émile GAUMOND.

J. R. GRIFFIN, H. S. HANAHAN et C. E. DEANGELIS. **Treatment of cutaneous anthrax with penicillin.** (Traitement du charbon cutané par la pénicilline.) *N. Y. State J. Med.*, 48 : 1718, (août) 1948.

Les auteurs rapportent l'observation de dix-sept cas de charbon (pustule maligne) chez des ouvriers tisseurs de tapis. Seize des dix-sept malades étaient des hommes.

La pustule maligne, comme c'est l'habitude, apparut surtout sur les parties découvertes et chez dix des dix-sept malades, elle siégeait sur le côté droit du corps.

L'examen bactériologique, pratiqué chez tous les malades, fut positif et, chez deux malades, l'hémoculture révéla la présence de la bactérie charbonneuse.

Le médicament administré fut la pénicilline à la dose de 100,000 à 300,000 unités, toutes les trois heures, et la dose moyenne de 12.8 millions d'unités.

Dans le cas de sept malades on ajouta de la sulfadiazine à la pénicilline, dans deux cas, le sulfathiazole et un malade reçut aussi du sérum anticharbonneux et de la sulfadiazine.

Tous les malades qui avaient des lésions à la face ou à la tête reçurent des sulfamidés en plus de la pénicilline, afin de prévenir la méningite.

Dans un cas de méningite charbonneuse, la pénicilline fut donnée par voie intramusculaire et intrarachidienne en même temps que la sulfadiazine par voie intraveineuse.

Les hautes doses de pénicilline qui ont été administrées s'expliquent par le manque d'expérience des auteurs dans le traitement du charbon par la pénicilline et de la résistance *in vitro* de certaines des souches de bactérie examinées.



Tous les malades guérissent sans qu'on eut à noter aucun incident thérapeutique ou autre.

Émile GAUMOND.

Ian MACDONALD. **Resection of the axillary vein in radical mastectomy: Its relation to the mechanism of lymphedema.** (La résection de la veine axillaire dans la mastectomie radicale et le mécanisme de l'œdème.) *Cancer*, 1 : 618-624, 1948.

L'œdème du membre supérieur, une complication assez fréquente de la mastectomie radicale avec évidemment de l'aisselle, semble être la conséquence d'une cytotéatonecrose partielle du tissu adipeux dans le champ opératoire, d'une infection secondaire et d'une lymphangite (péri-veineuse) régionale de l'aisselle avec sclérose et obstruction. L'obésité est un facteur prédisposant important dans la genèse de cet œdème.

La fréquence et le degré de l'œdème postopératoire du membre supérieur sont considérablement réduits, si la veine axillaire est réséquée lors de la mastectomie. L'auteur présente ses résultats dans quinze cas et les compare avec le pourcentage et le degré d'œdèmes rencontrés dans 40 cas témoins.

La résection de la veine axillaire permet en même temps une dissection « en bloc » de la partie apicale du creux axillaire. Devant l'étendue de cette intervention, l'opération classique paraît nettement incomplète.

Carlton AUGER.

J. C. AMERSBACH, E. M. WALTER et G. S. SPERTI. **Treatment of basal cell epithelioma by injection of tissue extracts.** (Le traitement des épithéliomas baso-cellulaires par injection d'extraits tissulaires.) *Archives of Dermatology and Syphilis*, 54 : 119-132, (août) 1946, et 58 : (août) 1948.

Amersbach, Walter et Sperti ont décrit, dans un rapport précédent, les heureux résultats du traitement des épithéliomas baso-cellulaires par des extraits tissulaires de rate et de foie humain ; de toute évidence, le petit nombre d'organes humains normaux disponibles pour ce genre de travail a limité le nombre des malades soumis à ce traitement. Le problème fut de trouver des sources plus abondantes de matériel. Mais, comme il semblait que les extraits de tissus hétérologues pouvaient jouir de la même efficacité, on a préparé des extraits de rate de bœuf, et de foie de mouton qu'on avait prélevés chez des animaux fraîchement abattus.

On a préparé ces extraits de la même manière que ceux des tissus humains. On a utilisé une concentration de l'extrait tissulaire équivalente à 15 grammes de tissu. On a ajusté le pH de l'extrait entre 6.5

et 7 avec l'hydroxyde de potassium et on a fait bouillir l'extrait pendant trente minutes. On a filtré la solution, après l'avoir placée pendant 12 heures à la glacière. On a placé l'extrait dans des bouteilles de sérum et on l'a fait bouillir, trente minutes par jour, pendant trois jours consécutifs.

On a évalué la toxicité de chaque échantillon d'extrait en injectant au cobaye la même quantité que subséquemment pour l'homme. Ni les cobayes ni les hommes n'ont présenté de mauvais effets. Chaque malade a reçu une série hebdomadaire d'injections intradermiques variant de 0.25 à 2.5 c.c. d'extrait. A chaque traitement, on a infiltré la lésion jusqu'à ce qu'elle devienne blanche et dure, de même que le tissu avoisinant jusqu'à un quart de pouce (0.64 cm). Après la régression clinique de la lésion, on a pratiqué une biopsie pour savoir s'il restait quelque trace de malignité.

Dans cinq cas comportant six lésions traitées avec un extrait de foie de mouton, il y a eu trois régressions complètes et trois lésions sont encore sous traitement avec 70 et 90 pour cent de régression. Dans les douze cas où l'on a employé l'extrait de rate de bœuf, il y a eu huit rémissions complètes, une rémission lente où l'on a dû faire l'excision de la lésion, une régression à 90 pour cent au dernier examen et deux autres cas qui sont encore sous traitement et qui montrent une régression certaine. Dans le cas où l'on a utilisé, à la fois, l'extrait de foie humain et l'extrait de rate de bœuf, il y a eu une régression complète.

Pierre JOBIN.

Harry E. DOWLING et collaborateurs. **The treatment of pneumococcic meningitis with massive dose of systemic penicillin.**

(Le traitement de la méningite pneumococcique par des doses massives de pénicilline.) *American Journal of Medical Sciences*, 217 : 149-155, (février) 1949.

Dowling et ses assistants ont traité vingt et un malades atteints de méningite pneumococcique par 1,000,000 d'unités de pénicilline en injection intramusculaire, toutes les deux heures. Trois d'entre eux ont reçu une seule injection de pénicilline intrathécale ; les autres, pas. Treize malades ont aussi reçu des sulfonamides. Il y a eu huit morts, ce qui fait 38 pour cent comparé à 41 morts (62 pour cent) parmi les soixante-six malades traités antérieurement par les mêmes auteurs avec de plus petites doses de pénicilline associées à des injections intrathécales répétées de pénicilline.

Chez les malades qui ont guéri, la température est tombée plus rapidement chez ceux qui ont reçu des doses massives que chez ceux qui ont reçu de petites injections intrathécales. De toute façon, la durée de la pléocytose a été plus courte que dans le premier groupe. Comme les résultats du traitement par des doses massives de pénicilline dans la méningite pneumococcique sont au moins aussi bons, sinon meilleurs

que ceux que l'on obtient par les doses ordinaires de pénicilline avec des injections multiples intrathécales, les auteurs recommandent de donner à tous les malades qui souffrent de méningite pneumococcique 1,000,000 d'unités de pénicilline intramusculaire et à intervalles de deux heures. Les malades qui, au début du traitement, sont dans le coma ou à la dernière extrémité peuvent recevoir de plus une injection unique et identique intrathécale de pénicilline. Il ne paraît pas nécessaire d'employer les sulfonamides quand on donne de telles doses.

Pierre JOBIN.

A. E. BARCLAY et F. H. BENTLEY. **The vascularisation of the human stomach. A preliminary note on the shunting effect of trauma.** (La vascularisation de l'estomac chez l'homme. Note préliminaire sur la déviation de la circulation d'origine traumatique.) *Gastroenterology*, 12 : 177, (février) 1949.

Le docteur A. E. Barclay, radiologiste anglais, travaillant à l'Institut Nuffield, à Oxford, a mis au point, en 1947, une méthode qui permet d'étudier, dans ses plus fins détails, la circulation du sang au niveau des différents organes : c'est la micro-artériographie.

Déjà, cette technique, appliquée à l'étude du rein, a permis de faire la découverte suivante : un influx nerveux, né du système nerveux autonome, peut provoquer la déviation d'une grande partie de la circulation artérielle dans la veine rénale, ce qui entraîne une ischémie de la région corticale du rein et, de ce fait, un arrêt du fonctionnement de l'organe.

L'étude micro-artériographique de l'estomac d'un cadavre montre que les artères, en traversant la paroi gastrique, se divisent pour former un plexus important situé dans la sous-muqueuse entre le plan musculaire et la muqueuse. De ce plexus, partent des vaisseaux de calibre plus petit qui cheminent dans la sous-muqueuse, traversent la *muscularis mucosæ* et forment à la partie basale de la muqueuse un autre plexus d'où se dégage un riche réseau d'artéριοles allant irriguer la muqueuse. Les photographies accompagnant la publication font voir d'une façon réellement étonnante cette distribution vasculaire.

Les auteurs, en étudiant le système vasculaire de l'estomac récemment enlevé par les procédés chirurgicaux usuels, eurent la surprise de constater que la circulation artérielle ne dépassait pas le plan du plexus de la sous-muqueuse ; il n'y avait, en quelque sorte, pas de circulation périphérique.

L'hypothèse d'une déviation (*shunt*) artério-veineuse au niveau du plexus sous-muqueux vint immédiatement à l'idée des observateurs, par analogie avec les constatations faites dans le rein. La confirmation en fut faite par les démonstrations suivantes. Si, dès que le péritoine est ouvert, on observe les veines de la paroi antérieure de l'estomac, on voit qu'après deux ou trois minutes leur couleur passe du bleu au rouge. Des prélèvements de sang faits dans ces veines, avant et après le change-

ment de coloration, montrent que le pourcentage de saturation en oxygène de l'hémoglobine est supérieur dans le deuxième échantillon.

Il semble bien que l'exposition du péritoine à l'air, les manipulations sur l'estomac et les tractions sur le mésentère soient les facteurs qui provoquent l'ouverture de cette anastomose artério-veineuse habituellement close.

Il s'agit d'un réflexe d'ordre sympathique qui peut être supprimé par une anesthésie rachidienne haute. En effet, l'examen artériographique d'un estomac enlevé chez un malade anesthésié par voie spinale haute montre que la circulation ne s'arrête pas au plexus sous-muqueux, mais continue jusqu'aux capillaires de la muqueuse.

Dans un éditorial publié dans ce même numéro, W. C. Alvarez attire l'attention sur cette découverte et se demande s'il n'y a pas là une explication de l'apparition de certains ulcères aigus pénétrants et perforants.

Jean-Paul DUGAL.

**G. J. C. BRITTAI. Trichlorethylene (Trilene) as an anæsthetic in neurosurgery.** (Le trichloréthylène (Trilène), anesthésique en neuro-chirurgie.) *Anæsth. & Analg.*, 27 : 145-151, (mai-juin) 1948.

Avec une technique n'utilisant qu'un minimum d'appareils, l'auteur emploie le trichloréthylène comme adjuvant du protoxyde d'azote-oxygène pour l'anesthésie de 250 cas de neuro-chirurgie majeure, comprenant des patients de tout âge, dont plusieurs atteints de troubles cardio-vasculaires, pulmonaires ou hépato-rénaux ou même en état de choc traumatique grave.

De l'avis de l'auteur, cette technique satisfait aux exigences de la neuro-chirurgie et possède des avantages multiples. Il y a absence complète d'effets toxiques. Le réveil est rapide, sans nausée, sans vomissement et sans complications pulmonaires. Au cours de l'intervention chirurgicale, cette anesthésie n'exerce aucune action nocive sur le système cardiovasculaire ni aucune action toxique sur le foie et les reins. La comparaison avec une série de cas anesthésiés soit au protoxyde d'azote-oxygène seuls soit au protoxyde d'azote-oxygène-éther, en circuit fermé, démontre que les patients, dans la période postopératoire, se comportent manifestement mieux après l'anesthésie au protoxyde d'azote-oxygène-trichloréthylène.

Il y a absence complète d'anoxémie. L'induction est calme et sans effort, le maintien de l'anesthésie est facile et sans hypoxie. Le Trilène n'enlève pas la pression intracrânienne et, de ce fait, évite la congestion cérébrale. Cette anesthésie est particulièrement avantageuse pour les enfants et dans les cas où il y a complication de choc eu de troubles cardio-vasculaires ou pulmonaires ; elle permet, en effet, une oxygénation maxima, ce qui est une impossibilité avec le protoxyde d'azote-oxygène seuls ou le cyclopropane. Ajoutons que l'emploi du Trilène élimine tout danger d'explosion.

André JACQUES.

## **CHRONIQUE, VARIÉTÉS ET NOUVELLES**

---

### **Présidence au docteur Charles Vézina**

---

Notre doyen, le professeur Charles Vézina, a été élu président de l'Association des Facultés de médecine du Canada. Les autres officiers sont : vice-président, le docteur A. MacFarlane, de l'Université de Toronto ; 2<sup>e</sup> vice-président, le docteur W. Scott, de l'Université d'Alberta ; secrétaire-trésorier, le docteur J.-F. McIntosh, de l'Université McGill. Le prochain congrès de cet important organisme aura lieu à Kingston, en septembre 1950.

---

### **Don d'un appareil à rayons X à la Faculté de médecine**

---

Le docteur Pierre Jobin, professeur d'anatomie à la Faculté de médecine, a reçu en cadeau, et à titre purement gracieux, l'installation complète d'un appareil à rayons-X qui lui a été offert par le bureau des docteurs Paquet et Poliquin. Le montage de l'appareil s'est effectué au cours de l'été et dès l'arrivée des étudiants en médecine il était prêt à fonctionner. Bieu peu de Facultés de médecine au monde ont l'avantage de posséder une telle acquisition et le chef du département d'anatomie est enchanté à l'idée qu'il pourra compléter son enseignement par ce moyen précieux de l'anatomie vivante.

Le docteur Jobin a généreusement mis l'appareil à la disposition des autres professeurs de la Faculté qui pourront s'en servir dans leur enseignement. D'autre part, tous ceux qui se livrent aux recherches médicales en auront également libre usage. C'est donc là une acquisition bien précieuse et l'Université est reconnaissante au docteur Poliquin de ce don qu'il a fait au nom du bureau des docteurs Paquet et Poliquin.

---

### **Le docteur Pagé en Angleterre**

---

Le docteur Édouard Pagé, directeur du département de Nutrition à l'Institut d'Hygiène et de Biologie humaine de la Faculté de médecine, est allé en Angleterre assister au premier congrès international de biochimie à l'Université Cambridge ; il y a présenté un travail scientifique sur le *métabolisme intermédiaire de certains acides aminés*.

Il a profité de ce voyage pour visiter Londres où il a été l'invité de la Fondation Ciba.

---

### **La médaille d'or du Collège royal au docteur Euchariste Samson**

---

Le Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada a organisé en 1949 son premier concours annuel pour décerner une médaille d'or au meilleur travail écrit portant sur un sujet de chirurgie moderne et présenté par un chirurgien de moins de quarante ans. Ce concours était ouvert à tous les Canadiens et le Collège royal a décerné sa médaille d'or au docteur Euchariste Samson, assistant dans le Service de chirurgie de l'Hôtel-Dieu de Québec et professeur agrégé en chirurgie à la Faculté de médecine de Laval.

---

P. JOBIN.

### **Une découverte chimique permettra de contrôler le facteur sanguin Rh**

---

Le professeur Charles C. Price, de l'université de Notre-Dame, Notre-Dame, Indiana, a rapporté récemment, devant la section de Chicago de l'*American Chemical Society*, une découverte chimique qui promet de jouer un grand rôle dans le contrôle du facteur sanguin Rh, qui est responsable de nombreux cas d'enfants mort-nés, de fausses couches, et de maladies infantiles mortelles.

Les chimistes de Notre-Dame ont isolé un groupe de quatre composés qui, semble-t-il, promettent d'être efficaces contre les substances destructives Rh dans le sang.

Trois de ces quatre composés chimiques ont été obtenus sous forme pure, blancs et à l'état cristallin et au moins un de ces composés purifiés s'est montré actif en clinique. Les chercheurs travaillent présentement à caractériser et à identifier ces substances et à préparer la voie pour leur obtention par synthèse. Le professeur Price a cependant insisté sur le fait que le travail en est encore au début du stade expérimental.

Bien qu'il existe présentement un traitement raisonnablement efficace pour la prévention des maladies dues au Rh, son utilité est grandement diminuée par le fait qu'il nécessite de dix à quinze pintes de sang humain, soit deux à trois fois, en moyenne, la quantité totale du sang qui circule dans le corps d'un adulte.

Si l'on parvenait à faire la synthèse de composés spécifiques efficaces pour le traitement de ces maladies, on pourrait utiliser à d'autres fins les réserves de sang humain, déjà insuffisantes, et il deviendrait possible de mettre le traitement à la portée de toutes les victimes des maladies dues au facteur Rh.

Les recherches sur le facteur Rh indiquent que 85 pour cent des êtres humains sont Rh positifs et les autres 15 pour cent sont Rh négatifs. Les anticorps formés dans le sang Rh négatif tendent à agglutiner les globules rouges du sang Rh positif. Le facteur Rh produit des troubles morbides seulement lorsqu'une mère Rh négative a un enfant Rh positif. Dans ce cas, les anticorps Rh du sang maternel passent à l'enfant où ils attaquent les cellules du sang Rh positif, ce qui entraîne leur agglutination et leur destruction. Cet accident cause l'anémie et endommage le foie.

Plusieurs enfants qui étaient en danger à cause d'anticorps Rh ont été sauvés, en ces dernières années, par des transfusions complètes de sang Rh négatif pour remplacer leur sang Rh positif. En 1946, on a découvert qu'un extrait obtenu, avec l'aide d'alcool et d'éther, à partir de sang humain Rh positif fournissait une sorte de cire qui, lorsqu'elle était injectée à des femmes ayant des anticorps Rh, neutralisait ou détruisait ces derniers, rendant possible un accouchement normal ou presque normal.

Cependant, des injections hebdomadaires ou semi-hebdomadaires sont nécessaires, pendant la majeure partie de la grossesse, et la dose totale pour une patiente requiert de dix à quinze pintes de sang humain. Les chercheurs de Notre-Dame cherchent à éliminer ce besoin de sang humain.

---

### De nouveaux substituts du savon tuent les germes instantanément

---

On a rapporté à l'*American Chemical Society* le développement d'une nouvelle série de substituts du savon à actions multiples très efficaces qui tuent les germes instantanément, en plus d'enlever la saleté.

Selon le professeur J. B. Niederl, de l'université de New-York et le professeur M. E. McGreal de *St. John's University*, à Brooklyn, les nouveaux détergents peuvent être utilisés pour nettoyer les instruments chirurgicaux et les ustensiles domestiques.

Quelques-uns des nouveaux produits, connus chimiquement sous le nom de *sulfates alkyliques de morpholinium*, sont si puissants qu'une



cuillerée à thé de détergent est suffisante pour donner un gallon de lessive et égal en même temps le pouvoir bactéricide d'une livre d'acide carbolique.

Des nettoyeurs aussi versatiles que ceux-ci déplacent lentement le savon ordinaire préparé, d'habitude, à partir d'agents caustiques et d'huiles végétales, savon qui a servi l'humanité pendant des siècles. Les types les plus nouveaux de substances nettoyantes, qui ne nécessitent ni substances caustiques ni sels métalliques pour faire leur travail, possèdent plusieurs avantages sur le savon. Ainsi, ils ne se décomposent pas pour former des dépôts insolubles, comme la formation bien connue de dépôts sur les parois intérieures des éviers et des baignoires, lorsque l'eau utilisée est dure. Comme ce sont des substances non métalliques, elles ne laissent pas sur la peau cette sensation coulante qui suit l'application de savon.

On dit que les produits non métalliques et non caustiques décrits dans ce rapport démontrent une remarquable stabilité chimique ainsi qu'une excellente compatibilité avec d'autres substances qu'on utilise pour usage domestique et aussi pour certains procédés industriels. Ils sont faits entièrement de substances organiques et sont donc complètement dépourvus de matières inorganiques nuisibles.

Ces détergents conviennent non seulement au nettoyage et à la stérilisation à froid des instruments chirurgicaux, mais ils peuvent aussi servir pour les ustensiles domestiques ordinaires. Et le rapport ajoute que la batterie de cuisine peut alors être, non seulement nettoyée, mais aussi stérilisée en même temps.

Avec ces découvertes récentes, on se rapproche beaucoup du détergent idéal.

---

### **Une substance chimique nouvellement découverte est peut-être la cause d'une haute pression sanguine**

---

Le docteur Henry A. Schröder, de la Faculté de médecine de l'université Washington, Saint-Louis, Missouri, a annoncé, lors de la 115<sup>e</sup> réunion nationale de l'*American Chemical Society*, la découverte d'une substance non identifiée qui est peut-être responsable de la haute pression sanguine chez les êtres humains. Le composé intangible, que l'on peut déceler seulement chez les animaux en expérimentation, a été extrait du sang de malades souffrant d'une pression sanguine élevée ; il ne se retrouve pas chez les sujets normaux.

D'après les meilleures statistiques, plus de 300,000 décès sont attribuables, chaque année, aux effets d'une pression sanguine élevée ; cette mortalité est donc deux fois plus forte que celle du cancer. Le docteur Schröder a dit que, jusqu'ici, le traitement de la maladie a été surtout palliatif plutôt que curatif.



Lorsqu'on en sera arrivé à identifier de façon certaine ce constituant chimique du sang et que l'on aura accru nos connaissances sur le mécanisme d'apparition de l'hypertension sanguine, on aura alors ouvert la voie au développement d'un traitement satisfaisant qui préviendra peut-être les ravages de cette maladie si répandue.

On essaie présentement de caractériser chimiquement la substance découverte par le docteur Schrøder ainsi que d'autres substances similaires, non identifiées, que l'on a soupçonnées, en ces dernières années, d'être en relation étroite avec l'hypertension sanguine.

---

### **Des anticorps qui combattent les germes dans le sang sont assimilés à des cristaux de sucre**

---

Selon le professeur Linus Pauling, du *California Institute of Technology*, de Pasadena, en Californie, et président de l'*American Chemical Society*, les anticorps qui combattent les maladies dans le torrent sanguin et les cristaux de sucre dans les confitures de fruits vieilles se font par le même procédé naturel.

Les techniques dont la nature se sert pour façonner les cristaux de substances minérales ont été copiées par les êtres vivants pour fabriquer des milliers de substances protéiques complexes qui permettent aux plantes et aux animaux de combattre l'infection, de digérer la nourriture, d'élaborer les tissus et de se reproduire.

Tout en détaillant les théories des formes moléculaires des anticorps, qui lui ont valu une renommée mondiale, le professeur Pauling a dit que les anticorps doivent leur action immunisante à leur relation avec des bactéries et avec des virus spécifiques, relation qu'il a assimilée à celle qui existe entre une clef et sa serrure.

Pour répondre à une invasion des germes, l'organisme utilise des substances du sang pour fabriquer un anticorps qui se fixe sur le corps étranger. Ainsi, un anticorps élaboré de façon à s'adapter au virus des oreillons possède peu ou pas d'effet sur un autre type de microbe.

« Un cristal en croissance dans un milieu complexe de molécules est capable de choisir dans ce milieu seulement une seule sorte de molécules et de rejeter toutes les autres, » a dit le docteur Pauling. « Des cristaux purs de sucre peuvent se déposer dans des confitures où l'on trouve des milliers de molécules de substances différentes. »

« D'où nous pouvons dire que la vie a emprunté au processus inanimé le même mécanisme de base utilisé pour produire ces substances remarquables que sont les cristaux, avec leurs magnifiques faces planes, leurs angles interfaciaux infailliblement constants et leur formes géométriques merveilleusement complexes. »

Rappelant que les chimistes n'ont qu'une vague idée des formes moléculaires de nombreuses substances très importantes en biologie, le professeur Pauling ajoute : « Nous pouvons nous attendre à ce que,

à mesure que nous obtenons plus d'informations précises sur la structure de ces molécules, se développe dans l'avenir une compréhension plus profonde des réactions biologiques et que cette compréhension mène à de grands progrès dans les domaines de la biologie et de la médecine. »

---

### **On prépare artificiellement, pour la première fois, un bactériophage**

---

Le bactériophage, ce mystérieux tueur de germes produit par les bactéries elles-mêmes, a été préparé artificiellement, pour la première fois, en l'absence de cellules vivantes. C'est ce qu'a annoncé un groupe d'hommes de science de l'université de Californie, dans un rapport présenté à la 115<sup>e</sup> réunion nationale de l'*American Chemical Society*.

Le groupe, dirigé par le docteur Albert Krueger, travaille à un programme de recherches subventionnées par l'*Office of Naval Research* et essaie d'améliorer la production du bactériophage, de trouver ce qu'il est, et comment il tue les bactéries. Jusqu'ici, les recherches sur le bactériophage ont été handicapées par les très faibles quantités disponibles ainsi que par le manque de connaissances fondamentales sur la nature de ses comportements.

Il y a vingt ans, des médecins et des hommes de science ont vanté le bactériophage comme étant une drogue merveilleuse pour combattre une grande variété d'infections. Ils ont prédit que le bactériophage, que l'on croit être un organisme vivant au moins aussi petit qu'un virus, serait aussi utile que les antibiotiques le sont aujourd'hui. Malheureusement, il ne s'est pas révélé aussi utile qu'il l'avait semblé tout d'abord, lorsqu'il fut transporté de l'éprouvette à l'organisme vivant. Les patients, presque invariablement, avaient des nausées et de la fièvre et les bactériophages n'étaient généralement efficaces que contre les types de bactéries qui leur avaient donné naissance. En conséquence, la thérapie à l'aide du bactériophage est vite tombée en défaveur.

La lysozyme, produit chimique qui est un puissant tueur de germes et que l'on trouve dans les larmes humaines et le blanc d'œuf, a été utilisée pour briser les bactéries et libérer une matière qui, lorsqu'elle est ajoutée aux bactériophages, produit plus de bactériophages.

Au cours d'expériences complétées récemment, le bactériophage a été produit sans l'aide de la lysozyme et l'on a démontré que la matière brute, précurseur du bactériophage, apparaît en une sorte de cycle pendant la vie de la cellule. Ainsi l'on peut dire que les bactéries fournissent un approvisionnement constant de munitions pour leur propre destruction.

Roger GAUDRY.

---